Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. H. E. Bock

Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach intravenöser Verabreichung adrenerger ß-Rezeptorenblocker

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Baetzner
aus Nagold/Calw

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0127

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. H. E. Bock

Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach intravenöser Verabreichung adrenerger ß-Rezeptorenblocker

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Baetzner
aus Nagold/Calw

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. J. Hirschmann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Eggstein
	(Prof. Dr. Dr. h.c. H.E. Bock)
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. J.R. Bierich

Inhaltsverzeichnis

Seite

A) Einleitung 1

I) Rezeptortheorie, ß-Rezeptorenblocker und ihre allgemeine Wirkung 1

II) Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, ihre endokrine bzw. vegetativ-nervöse Steuerung; Stoffwechselwirkung der ß-Rezeptorenblocker 3

a) Fettstoffwechsel 3

b) Kohlenhydratstoffwechsel 9

c) Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel 12

III) Fragestellung 13

B) Versuchsanordnung und Methodik 14

I) Versuchsanordnung 14

II) Methodik 15

1.) freie Fettsäuren (FFS) 15

2.) freies Glycerin, Gesamtglycerin 15

3.) Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat 16

4.) Blutglukose 17

5.) Pyruvat, Laktat 17

6.) freies und gesamtes Cholesterin 19

7.) Phosphatide 19

8.) Esterfettsäuren (EFS) 20

III) Statistik 20

C) Versuchsergebnisse 22

I) Fettstoffwechsel 23

1.) freie Fettsäuren (FFS) 23

2.) freies Glycerin 25

3.) Glycerid-Glycerin 27

Seite

4.) C_4-Säuren 30

5.) freies Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatide und Esterfettsäuren 35

II) Kohlenhydratstoffwechsel 37

1.) Blutglukose 37

2.) C_3-Säuren 37

III) Kreislauf 42

1.) Pulsfrequenz 42

2.) Blutdruck 42

D) Diskussion 47

I) Kreislauf 47

II) Fettstoffwechsel 47

a) Substrat- und Metabolitkonzentrationsänderung vor Medikamentverabreichung 47

b) Substrat- und Metabolitkonzentrationsänderung nach Medikamentverabreichung 50

III) Kohlenhydratstoffwechsel 54

E) Zusammenfassung 56

F) Literaturverzeichnis 58

A) Einleitung

1) Rezeptortheorie, ß-Rezeptorenblocker und ihre allgemeine Wirkung

Von DALE (23) wurde im Jahre 1906 die Hypothese von zwei verschiedenen, funktionell gegensinnig wirkenden Rezeptorentypen an den sympathischen Erfolgsorganen aufgestellt, da die stimulierende Wirkung von Adrenalin durch Mutterkornalkaloide aufgehoben, dagegen die hemmende Adrenalinwirkung durch diese nicht beeinflußt wird.

AHLQUIST (2) knüpfte an diese Gedankengänge an und zeigte, daß es zweierlei adrenerge Rezeptoren gibt, die jedoch nicht dadurch, daß sie stimulierende oder hemmende Impulse auf die Erfolgsorgane übertragen, voneinander unterschieden werden können. Die beiden Rezeptorentypen, von AHLQUIST α- und ß-Rezeptoren genannt, werden allein durch ein spezifisches Erregbarkeitsmuster gegenüber verschiedenen adrenergen Stimulatoren charakterisiert. Für die Wirkung von äquimolaren Mengen verschiedener Sympathikomimetika auf α-Rezeptoren ist z. B. die Reihenfolge L-Adrenalin > DL-Adrenalin > DL-Noradrenalin > Isoprenalin, für die Wirkung auf ß-Rezeptoren die Reihenfolge Isoprenalin > L-Adrenalin > DL-Adrenalin > DL-Noradrenalin typisch (3, 76). Je nach Erfolgsorgan können α-Rezeptoren oder ß-Rezeptoren einmal stimulierende, das andere Mal hemmende Impulse übertragen. So ist die Gefäßverengerung, die Kontraktion des Rattenmyometrium, die Hemmung der Darmkontraktion durch Adrenalin jeweils als α-Effekt, die Gefäßerweiterung, Erschlaffung des Rattenmyometrium, Hemmung der glatten Bronchialmuskulatur und die Kontraktilitätszunahme des Herzens nach Isoprenalin jeweils als ß-Effekt aufzufassen (76). In manchen Organen, z. B. Gefäßmuskulatur, besteht ein Gleichgewicht zwischen alpha- und beta-Aktivität (3).

AHLQUISTs Theorie wurde gestützt durch die Entwicklung von sog. spezifischen Rezeptorenblockern, Substanzen, die die typische Reaktion des Erfolgsorgans auf alpha- oder beta-Stimulation verhindern, ohne selbst adrenerge Impulse zu vermitteln (76). Als α-Rezeptoren-

blocker sind Phenoxybenzamin, Hydergin, Phentolamin und Azapetin bekannt (3, 83).

POWELL und SLATER (88) berichteten 1958 über Dichlorisoproterenol (DCI), die erste bekannte Substanz mit deutlicher ß-blockierender Wirkung. DCI ist allerdings nicht als spezifischer ß-Blocker aufzufassen, da es zusätzlich sympathikomimetische Eigenschaften besitzt (8, 127).

Durch die weitere Abwandlung des allen ß-Rezeptorenblockern gemeinsamen Katecholamingrundkörpers wurde in den folgenden Jahren Pronethalol (Alderlin^{R}, Nethalide^{R}) (8, 28), das jedoch nach längerer Anwendung bei Mäusen Malignome erzeugte und daher beim Menschen nur kurze Zeit erprobt wurde (76a), Propranolol (Dociton^{R}) mit zehnmal größerer Dosiswirkungsstärke als Nethalide (9, 10) und KÖ592 (14) entwickelt.

ß-Blocker sind kompetitive Antagonisten der im Organismus durch das sympathische System gebildeten Katecholamine (76, 137). Durch die Ausschaltung des unter Ruhebedingungen vorhandenen Katecholaminantriebes wirken sie negativ inotrop und negativ chronotrop, d. h. es kommt zu einer Kontraktilitätsabnahme und Verlangsamung des Herzens. Puls- und systolischer Blutdruckabfall sind die Folgen (8, 14, 28, 75, 86, 95).

Der Effekt auf den peripheren Gefäßwiderstand beim Gesunden ist gering (47) und die Ausschaltung der Adrenalinwirkung auf die ß-Rezeptoren kann u. U. zu einer geringen Gefäßtonuszunahme führen (28, 60).

Diese Wirkungen von ß-Blockern stellen den Ansatzpunkt dar für ihre therapeutische Anwendung in der Humanmedizin, z. B. bei Angina pectoris (48, 76), Rhythmusstörungen (64, 134), hyperkinetischem Herzsyndrom (15, 16), Hyperthyreose (60, 123), subvalvulärer muskulärer Aortenstenose und Phaeochromocytom. (Übersicht über klinische

Anwendung, Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe LYDTIN (76), GERSMEYER u. SPITZBARTH (48), STEPHEN (116).)

Neben der Ausschaltung des ß-adrenergen Sympathikotonus sind für Propranolol, zumindest bei höherer Dosierung, spezifische vom adrenergen System unabhängige Wirkungen bekannt, wie z. B. dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem (71), lokalanästhetische Wirkung (32).

Interessant ist schließlich, daß sich nach den Ergebnissen von HOWE und SHANKS (59) über die optischen Isomere von Pronethalol bzw. Propranolol die spezifischen Eigenschaften dieser Substanzen von den ß-blockierenden trennen lassen; jeweils die (-) Isomere von Propranolol bzw. Pronethalol ist das eigentliche ß-blockierende Agens.

II) Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, ihre endokrine bzw. vegetativ-nervöse Steuerung; Stoffwechselwirkung der ß-Rezeptorenblocker

a) Fettstoffwechsel

In zahlreichen Versuchen in vitro (55, 77, 92, 118, 126), aber auch in vivo bei Tier (37, 44, 45, 79, 135, 137) und Mensch (13, 51, 69, 85, 86, 104, 109, 115) konnte gezeigt werden, daß Sympathikomimetika wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoproterenol, Orciprenalin und Bamethan, aber auch Peptidhormone wie ACTH (77, 117, 126), STH, Glukagon (1, 74, 84), TSH (130), eventuell auch fettmobilisierende Faktoren der Hypophyse (73, 84), weiterhin Glukokortikoide (73, 89) und T_3 (123) die Lipolyse, d. h. die Freisetzung von unveresterten Fettsäuren und Glycerin aus dem Fettgewebe, deutlich steigern und somit den Plasmaspiegel dieser beiden Metabolite erhöhen. Die maximale Wirksamkeit von sympathikomimetischen Aminen auf die Lipolysesteigerung ist mit der chemischen Grundstruktur des Arterenols (12) bzw. eines Phenyl-

rings mit einer Propylamin- oder Äthylaminseitenkette verknüpft (96).

Die Lipolyse als hormonell gesteuerter Vorgang befindet sich beim gesunden, normal ernährten Menschen mit der Lipogenese (Fettneubildung) in einem dynamischen Gleichgewichtszustand (13, 73).

Die Lipolyseaktivierung erfolgt durch eine sog. hormonsensitive Triglyceridlipase, die, ähnlich wie die Phosphorylase, in einer aktiven und inaktiven Form im Gewebe vorliegt. Bei der Aktivierung der Triglyceridlipase nimmt das zyklische 3, 5-Adenosinmonophosphat (AMP) die Schlüsselstellung ein (121). Es entsteht aus Adenosintriphosphat (ATP) mit Hilfe des Enzyms Adenylzyklase, welches durch die lipolysesteigernden Hormone stimuliert wird. Durch die Enzymaktivität der Adenylzyklase und Phosphodiesterase, die das zyklische 3, 5-AMP zu 5-AMP abbaut, wird der Spiegel des Fließgleichgewichtes zwischen 3, 5-AMP-Bildung und Abbau reguliert. Das 5-AMP wird schließlich zu Adenosin und anorganischem Phosphat durch die sog. Nucleotidase abgebaut (13, 18, 74, 93, 117).

Die bei der enzymatischen Hydrolyse entstehenden Diglyceride werden durch ein anderes Enzymsystem gespalten, einer Monoglyceridlipase, die durch Hormone nicht aktivierbar ist (13, 117). Die Abbaugeschwindigkeit der Fettgewebstriglyceride in Glycerin und freie Fettsäuren (FFS) hängt also allein vom Aktivitätszustand der hormonsensitiven Triglyceridlipase ab.

Die FFS, denen als Brennstoff die gleiche Bedeutung wie der Blutglukose zukommt (13, 73) und die an Plasmaalbumine gebunden von den Depots zu den Orten des Verbrauches transportiert werden, stellen zusammen mit dem bei der Lipolyse freiwerdenden Glycerin die Mobilisationsform der im Speicherfett abgelagerten

Triglyceride dar. Daß zwischen dem FFS-Spiegel und der Konzentration des freien Glycerins im Plasma eine enge Beziehung besteht, wie von CARLSON, ORÖ (21), SCHWARZ u. a. (109), KNODEL u. a. (66) und EYMER u. a. (42) gezeigt werden konnte, und daß das Verhalten dieser beiden Metabolite einen brauchbaren Index einer vermehrten (109, 110) oder verminderten (107) Fettmobilisation darstellt, wird aus dem Mechanismus der Lipolyse verständlich.

Die lipolytische Wirkung von Sympathikusstoffen läßt sich durch ß-Rezeptorenblocker, teilweise auch α-Rezeptorenblocker hemmen oder aufheben. α-Sympathikolytika zeigen kein eindeutiges Verhalten. Fördernde (86) und hemmende Einflüsse sind bekannt (37, 118, 125). Lipolysehemmende α-Rezeptorenblocker wirken im Sinne von WINNE (133) nicht kompetitiv (118), d. h. sie hemmen die Wirkung der sympathikomimetischen Amine nicht direkt am Rezeptor, sondern vermindern, wie z. B. für Phentolamin gezeigt werden konnte, die Aktivierung der inaktiven Lipaseform durch zyklisches 3, 5-AMP und greifen damit teilweise lipasenäher (18, 117, 118) in den Vorgang der Lipaseaktivierung ein als ß-Rezeptorenblocker. Diese zeigen schon bei geringerer Dosis einen bedeutend stärkeren Effekt als α-Blocker und sind kompetitive Antagonisten (118, 128) von Brenzkatechinaminen und Sympathikomimetika, mit denen sie um die für die Lipolyseaktivierung verantwortlichen Rezeptoren konkurrieren. Die Lipolysesteigerung und die damit verbundene Mobilisation von FFS und Glycerin durch sympathikomimetische Amine wird auf Grund dieser Ergebnisse als ß-Effekt gedeutet (86, 128, 137).

DCI und Pronethalol besitzen ß-Rezeptor-blockierende Eigenschaften und unterdrücken u. a. die Lipolysesteigerung durch Sympathikomimetika (114, 117, 126, 127), sind aber selbst, zumindest bei höheren Konzentrationen (8, 106, 117, 127, 137), lipolytisch

wirksam. Diese beiden Substanzen entsprechen daher partiellen Antagonisten von Sympathikusstoffen mit einer [×] intrinsic activity > o i. G. zu KÖ 592 und Propranolol, wo die intrinsic activity, aus Versuchsergebnissen von STOCK und WESTERMANN (117, 127) zu schließen, etwa o ist; d. h. diese zwei Pharmaka besetzen zwar die Rezeptoren, rufen aber keine Wirkung hervor.

Nur KÖ 592 und Propranolol sind daher im oben definierten Sinne spezifische ß-Rezeptorenblocker.

Im Gegensatz zu den sympathikomimetischen Aminen haben adrenerge Rezeptorenblocker keine Wirkung auf die durch Glukagon oder Hypophysenvorderlappenhormone hervorgerufene Lipolysesteigerung (108, 117, 118, 127). Die Peptidhormone greifen offenbar lipasenäher in die Enzymaktivierung ein (13). Ihre Wirkung läßt sich nur durch Nikotinsäure blockieren (18, 117), welche die Phosphodiesterase aktiviert und somit den 3, 5-AMP Abbau beschleunigt.

Diese Ergebnisse veranlassten STOCK und WESTERMANN (117) zwischen einem adrenergischen und einem nicht-adrenergischen Mechanismus der Lipolyseaktivierung zu unterscheiden. Der adrenergische Mechanismus wird ihrer Meinung nach, wie auch STERN und MAICKEL (113) auf Grund von Tierversuchen annehmen, nur bei Zuständen mit erhöhtem Energiebedarf, z. B. Kälteeinwirkung, wo es zu einer verstärkten Katecholaminausschüttung im Organismus kommt, in Anspruch genommen. BOGDONOFF u. a. (11), auch ELROY und SPITZER (37) postulieren jedoch, daß das sympathische Nervensystem auch unter Ruhebedingungen über den von ihm regulierten endogenen Katecholaminspiegel einen regulatorischen Einfluß auf die FFS-Mobilisation ausübt und bis zu einem gewissen Grade das dynamische Fließgleichgewicht des FFS-Metabolismus aufrecht erhält,

---

× intrinsic activity = Maß für die Auswirkung des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes auf die Folgeneaktion

da der FFS-Plasmaspiegel unter Ruhebedingungen über Ganglienblocker (Arfonad) gesenkt werden kann.

Für die FFS-Mobilisation unter physiologischen Bedingungen sind im Organismus neben Peptidhormonen (s. o.) sowohl die Nebennierenkatecholamine (in der Hauptsache Adrenalin) (22, 117) als auch die direkte Innervation (lokale Noradrenalinfreisetzung) des Fettgewebes von Bedeutung (22, 80, 93, 94, 135a). Während einer akuten Reizsituation (sensorische Reize und geistige Anspannung) ist wahrscheinlich in erster Linie die direkte Innervation für die raschen Änderungen der unveresterten Fettsäuren verantwortlich (69, 94). Möglicherweise liegen im Rückenmark übergeordnete Zentren, welche die Fettmobilisation über den adrenergen Grundtonus teilweise regulieren (22, 49).

Für den physiologischen FFS-Anstieg im Hungerzustand (die Angaben schwanken zwischen 50 und 100 uÄq/l/h (11, 25, 51, 52, 66)) muß nach GOODMAN und KNOBIL (50) ein nicht-adrenergischer Mechanismus verantwortlich gemacht werden, zumindest beim Tier. Den endogenen Katecholaminen scheint hierbei nur eine untergeordnete Bedeutung zuzukommen.

Im Gegensatz zur Lipolyse wird der Abbau der FFS, der hauptsächlich in Herz, Muskulatur, Leber und Niere (34, 52, 97, 114) stattfindet, nicht hormonell kontrolliert; ihre Utilisation hängt allein von der Blutkonzentration ab (103, 104, 114).

In der Leber, wo zum größten Teil der Fettabbau über die ß-Oxydation zu Acetyl-CoA abläuft, zum Teil auch in der Niere (24), werden über den von LYNEN beschriebenen Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Zyklus die Ketonkörper Acetacetat bzw. dessen reduzierte Form, ß-Hydroxybutyrat, gebildet. Da diese sogenannten C_4-Säuren im Gegensatz zu den an das Coenzym A gebundenen

Formen die Zellmembran in beiden Richtungen leicht permeieren können (24, 65) und noch einen hohen Brennwert besitzen, stellen sie nach EGGSTEIN (34) das "transportable, nicht zellfixierte Zwischenprodukt der Fettsäureverwertung" dar. Ihre Konzentration im Serum ist eine Funktion der Acetyl-CoA Menge, indirekt des FFS-Angebotes an die Leber und Niere.

Das Verhältnis ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat wird durch den intramitochondrialen NADH/NAD - Quotienten bestimmt (24, 65, 68, 98). Acetacetat bzw. Hydroxybutyrat wird hauptsächlich von der Muskulatur, besonders dem Herzen, bei funktionierender Endoxydation, mit Hilfe des Fermentes Succinyl-Acetacetyl-Thiopherase über einen CoA-Transfer aufgenommen und schließlich im Zitronensäurezyklus abgebaut (24).

Die Utilisation des bei der Lipolyse ins Blut abgegebenen Glycerins ist im wesentlichen auf Leber und Niere beschränkt, da nur hier das für diesen Vorgang notwendige Ferment Glycerokinase nachgewiesen werden kann (128, 129).

Neben dem Abbau der FFS findet in der Leber, aber auch im Fettgewebe (109, 114) eine Rückveresterung der FFS zu Triglyceriden (34, 41a, 110) und der Einbau, allerdings in beträchtlich niedrigerem Maße, in Phospholipide und Cholesterinester statt (103, 114).

Die endogene Plasmatriglyceridbildung in der Leber, welche zusammen mit dem Blut einen gemeinsamen Neutralfettpool für die Versorgung der zur direkten Fettverbrennung eingerichteten Organe darstellt (FREDERICKSON und SHAPIRO zit. nach EGGSTEIN (29)), ist eine Funktion des arteriellen FFS-Spiegels (33, 54, 99, 103, 114). Zwischen dem Einbau von FFS in Plasmatriglyceride und a) der Konzentration der FFS im arteriellen Plasma, b) der Umsatzrate der FFS in der Leber besteht, nach Versuchen von SANDHOFER (103) mit markierten FFS, beim gesunden Menschen

eine positive Korrelation; das bedeutet, daß ein erhöhtes Fettsäureangebot eine verstärkte Einbaurate in Plasmatriglyceride bewirkt. Diese Beziehungen konnten dagegen nicht festgestellt werden bei exogener Adrenalinzufuhr, Hyperthyreose und dekompensierter Leberzirrhose, wo jeweils die FFS stark erhöht sind. Die Ursache ist wahrscheinlich die, daß FFS bevorzugt zur Energiegewinnung und nicht oder nur in geringem Ausmaß zur Veresterung zu Plasmatriglyceriden herangezogen werden (101, 102).

ESTLER und AMMON (40) konnten im Tierversuch zeigen, daß die gesteigerte Neutralfettbildung in der Leber, hervorgerufen durch ein erhöhtes FFS-Angebot über eine katecholamininduzierte Lipolyseaktivierung, durch ß-Blockade verhindert werden kann. Diese hemmt die gesteigerte Lipolyse, senkt den FFS-Plasmaspiegel und setzt somit die Einbaurate von FFS in Neutralfette herab.

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Die hormonelle Regulation des Glukosestoffwechsels erfolgt hauptsächlich über Insulin, Glukagon und die Hormone der Nebenniere, Adrenalin bzw. Glukokortikoide. Glukagon und Adrenalin stimulieren bei der Glykogenolyse die Bildung von zyklischem 3, 5-AMP aus ATP über das Ferment Adenylzyklase und führen, analog den Vorgängen bei der Aktivierung der Triglyceridlipase, zur Anreicherung der aktiven Form der Phosphorylase (13, 70, 72). Diese ermöglicht den Glykogenabbau in Glukose-1-Phosphat Moleküle, die nach der Umwandlung in Glukose-6-Phosphat über das Ferment Phosphoglukomutase unter anderem zur Energiegewinnung in den Geweben herangezogen werden können. Als Endstufe der anaeroben, im cytoplasmatischen Raum stattfindenden Glykolyse entsteht Pyruvat und das mit ihm im Gleichgewicht stehende Laktat. Diese beiden Metabolite können die Zellmembran passieren und daher

leicht im Plasma nachgewiesen werden. Sie stammen hauptsächlich aus der Muskulatur und werden in der Leber zum Teil über den Cori-Zyklus wieder in Glukose und Glykogen rückverwandelt.

Das Verhältnis Laktat/Pyruvat wird durch den NADH/NAD Quotienten im cytoplasmatischen Raum der Zellen bestimmt (61, 91, 97). Anstieg des Laktat/Pyruvat Quotienten bedeutet Glykolyse und anaerobe Phosphorylierung, der Abfall oxydative Phosphorylierung in den Geweben (53, 97, 98).

Wie bei der durch Sympathikomimetika beeinflußbaren Lipolyse wurde auch bei der Glykogenolyse versucht, ihre Steigerung durch Katecholamine als α- oder ß-Effekt zu deuten. 1961 zeigten HYNIE und Mitarbeiter (62) in Versuchen an Ratten, daß die Laktacidämie und Blutglukosesteigerung nach Adrenalin (auf die auch andere Autoren hinweisen (41, 66, 79, 92)) wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß die Leberglykogenolyse als α-Effekt, die Muskelglykogenolyse als ß-Effekt aufzufassen ist. α-Stimulation durch Noradrenalin senkt die Leberglykogenkonzentration kontinuierlich, der Blutzucker steigt kurze Zeit an. Bei isolierter ß-Stimulation durch Isoproterenol oder nach α-Blockade mit Phentolamin kommt es zu Muskelglykogenabnahme, Laktacidämie und Steigerung des Leberglykogens über den Cori-Zyklus; der Blutzucker ändert sich dabei nicht. Kombinierte α- und ß-Stimulation nach Adrenalin muß also zu Blutzuckeranstieg, Leberglykogenzunahme, Laktacidämie und Muskelglykogenabnahme führen. Diese Hypothese wurde gestützt durch Arbeiten von KENNEDEY u. a. (63) und MAYER u. a. (78). Letztere schließen jedoch nicht aus, daß, wie schon FURCHGOTT (46) 1959 annahm, ein sog. γ-Rezeptor für die Glykogenolyse verantwortlich ist. Auch von AHLQUIST (3) wurde diese Annahme in jüngster Zeit als nützliches Denkmodell bezeichnet. Jedoch geben andere Untersuchungen keinen Anhaltspunkt für die Existenz zweier verschiedener Rezeptorentypen für metabolische und mechanische adrenerge Wirkungen (KUKOVETZ u. PÖCH (70)).

Daß das Modell von HYNIE u. a. ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden kann, ist nicht bewiesen. Möglicherweise sind jedoch beim Menschen die adrenergen ß-Rezeptoren für die hepatische Glykogenolyse nicht von entscheidender Bedeutung, da, i. G. zu Adrenalin und Noradrenalin, Isoproterenol keinen Blutglukoseanstieg macht (87, 132).× Die Wirkungen der einzelnen Rezeptorenblocker auf den Glukosestoffwechsel beim Menschen sind unterschiedlich. So scheint weder Nethalide noch Phentolamin einen Einfluß auf den Blutzuckeranstieg nach Adrenalin zu haben (85). Propranolol als spezifischer ß-Blocker dämpft den nach Insulinbelastung folgenden Wiederanstieg des Blutzuckers, wahrscheinlich über die Blockierung der glykogenolytischen Wirkung von Katecholaminen, die als Antwort auf Hypoglykämie ausgeschüttet werden (167).

Nach ESTLER u. a. (40) wirkt Propranolol (Tierversuch bei Mäusen) an der Leber sympathikomimetisch (Glykogenabfall, Zunahme von Glukose, Fruktose-1, 6-diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat und Pyruvat), während es an der Muskulatur sympathikolytische Eigenschaften entwickelt. Hier kommt es wahrscheinlich zu einer Abnahme der Phosphorylaseaktivität über die Senkung des sympathischen Grundtonus.

Auf diese intermediären Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Skelettmuskulatur und Leber ist es sicherlich zurückzuführen, daß Mäuse nach Propranolol bei Kälteexposition nicht mehr mit einer Steigerung des O_2-Verbrauches reagieren (39, 120) und die chemische Wärmeregulation ausgeschaltet ist (120). Propranolol ist auch beim Menschen ein wirksamer Blocker der kalorigenen Wirkung von Sympathikomimetika (Isoproterenol > Adrenalin > Noradrenalin).

× PORTE (87) führt die Isoproterenol-Wirkung beim Menschen auf eine IRI-Erhöhung zurück; Adrenalin u. Noradrenalin hemmen die Insulin-Abgabe, was z. T. für den Glukoseanstieg verantwortlich sein mag.

Auch bei ihm wird der Anstieg des O_2-Verbrauchs verhindert (119). KÖ 592 verzögert den durch Adrenalin bedingten Glukoseanstieg (14) und wirkt beim Menschen, zumindest an der Muskulatur, anscheinend glykolysehemmend (14, 35, 36). Bei unvorbehandelten Tieren (Ratten) führt KÖ 592, subkutan injiziert, zu einem leichten Anstieg des Blutzuckers (14).

c) Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Neben den genannten Gesichtspunkten interessierte in der vorliegenden Arbeit der Glukosestoffwechsel auch deshalb, weil zwischen ihm und dem Fettstoffwechsel ein enger Zusammenhang besteht. "Die Regulation der FFS des Blutes und die hormonale Steuerung ihrer Mobilisation dienen unter Einbeziehung des Kohlenhydratstoffwechsels der Ökonomie des Energiehaushaltes. Abnorme regulatorische Einflüsse auf das Fettgewebe beeinflussen nicht nur die Assimilationsvorgänge im Depotfett, sie haben auch tiefgreifende Auswirkungen auf andere Stoffwechselbereiche, namentlich den Kohlenhydratstoffwechsel" (BÖHLE (13)). Gesteigerte Glukoseutilisation nach Glukosebelastung führt zu Änderungen im Fettstoffwechsel. Es besteht ein reziprokes Verhältnis zwischen Glukose und FFS (25, 29, 51, 52, 84, 136); d. h., Glukoseanstieg ruft eine Senkung des FFS-Spiegels hervor, diese wiederum zieht einen Acetacetat- (136) und Neutralfettabfall (29) nach sich. Umgekehrt führt Glukoseabfall im Blut oder die Hemmung des Glukosemetabolismus zum Anstieg der Plasma-FFS (22, 49, 73).

Glukose ist das bevorzugte Substrat zur Energiegewinnung (51), obwohl normalerweise 60 - 80 % des gesamten Kalorienumsatzes im Organismus über die Fettsäuren (Halbwertszeit im Plasma 2 min (27, 110))verlaufen (73). Die bei Glukosezufuhr unter Mitwirkung von Insulin auch im Fettgewebe erhöhte Glukoseaufnahme und die verstärkte α-Glycerophosphat- bzw. Acetyl-CoA -Bildung (sie stellen die Ausgangsprodukte der Triglyceridsynthese dar) führt

zum Überwiegen der Lipogenese über die Lipolyse (13, 73, 128).

Ebenso haben primäre Veränderungen des FFS-Spiegels unmittelbare Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel, teilweise auf das Seruminsulin. Hyperlipacidämie nach Heparin, Noradrenalin, Fettbelastung und STH führen zum Absinken des Glukoseassimilationskoeffizienten und zum Anstieg des Seruminsulins (13). Das erhöhte FFS-Angebot scheint als Insulininhibitor zu wirken und gleichzeitig verschiedene Fermente des Glukoseabbaus zu blockieren (91).

III) Fragestellung

Die Beeinflussung der durch sympathikomimetische Amine hervorgerufenen Lipolysesteigerung durch ß-adrenerge Rezeptorenblocker führte in der vorliegenden Arbeit zu folgenden Fragen:

1.) ob der adrenergische, durch endogene Katecholamine bedingte, unter Ruhebedingungen allerdings fraglich vorhandene Lipolysemechanismus beim gesunden Menschen unter Grundumsatzbedingungen durch ß-Blocker gehemmt werden kann

2.) ob, wenn dies der Fall ist, Veränderungen des Acetacetat- bzw. ß-Hydroxybutyrat-, des Glycerin- (freies Glycerin und Glycerid-Glycerin), Cholesterin-, Phosphatid- und Esterfettsäuren-Spiegels im Serum festgestellt, und somit Rückschlüsse auf den FFS-Stoffwechsel im Organismus gezogen werden können

3.) ob sich Änderungen des Glukosestoffwechsels (über Blutzucker-, Laktat- und Pyruvatbestimmung) nachweisen lassen.

B) Versuchsanordnung und Methodik

1) Versuchsanordnung

Mit dem ß-Rezeptorenblocker Propranolol (1-Isopropylamino-3-(1´naphtyloxy)-propan 2 ol) wurden die Stoffwechseluntersuchungen bei 11, mit KÖ 592 (1-Isopropylamino-3-(3-methylphenoxy) propan 2ol) bei 5 und mit einem Versuchspräparat der Fa. CIBA (CIBA 39´089-Ba = Trasicor^{R} : 1-(o-Allyloxyphenoxy)-3- isopropylamino-2-propanol hydrochlorid) bei weiteren 5 gesunden, 25-28 jährigen männlichen und weiblichen Versuchspersonen durchgeführt.

Die Versuche wurden morgens unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt, d. h. die Versuchspersonen hatten etwa 12 h vor Versuchsbeginn die letzte Mahlzeit eingenommen und mußten mindestens 10 h vor, sowie während des Versuchs strenge Bettruhe einhalten.

Zur Gewinnung der Blutproben wurde eine Dauerkanüle der Fa. Braun/Melsungen verwendet. Sie wurde zwischen den Abnahmen mit einem Mandrin verschlossen. Abnahmestelle war jeweils die vena cubitalis.

Zur Bestimmung der Nüchternwerte erfolgten in 10 minütigem Abstand zwei Abnahmen vor, die weiteren 10, 20, 30, 45 und 60 min nach der intravenösen Verabreichung des jeweiligen Medikamentes. Dieses wurde unmittelbar nach der zweiten Nüchternwertabnahme, nach der Empfehlung von BRAASCH (17), innerhalb von 5 min langsam intravenös injiziert.

Die Dosierung betrug für Propranolol und KÖ 592 0,07 mg/kg Körpergewicht; nach BRAASCH (17), SCHMIDT-VOIGT (105), ROSKAMM u. a. (95), RAHN u. a. (90) wird bei dieser Dosierung eine eindeutige ß-blockierende Wirkung erreicht. Für das Ciba-Präparat betrug sie 0,07 mg/kg Körpergewicht in einem, 0,14 bzw. 0,28 mg/kg Körpergewicht in jeweils zwei Versuchen.

Blutdruck (Messung nach Riva-Rocci) und Puls (Radialispuls-auszählung 30 sec lang) wurden 5 min vor und 5, 10, 20, 30, 45 und 60 min nach Verabreichung des Pharmakons bestimmt.

II) Methodik

1.) freie Fettsäuren (FFS)

Die nach EGGSTEIN (32a) modifizierte Bestimmung der FFS im Serum erfolgte in Anlehnung an die von DOLE (25, 26) und ALBRINK (4) angegebenen Methoden. Dabei werden die unveresterten, an Albumin gebundenen Fettsäuren zunächst in einem Isopropanol-Heptan- Schwefelsäure-Gemisch extrahiert. Durch die Zugabe von Heptan wird eine Zweiphasenbildung erreicht. Die Heptanphase, in der sich die FFS befinden, wird mit H_2O gewaschen und dann mit äthanolischer Nilblau-Lösung (nach ALBRINK) als Indikator versetzt. Die Titration erfolgt mit 0, 02 n NaOH mittels einer Mikrobürette unter N_2-Stickstoffstrom, damit eine homogene Suspension der alkoholischen und Heptan-Phase erfolgt und die Kohlensäure der Luft gleichzeitig als Fehlerquelle ausgeschaltet ist. Ein Leerwert mit aqua bidest. statt 1ml Serum wurde bei jeder Versuchsreihe neu bestimmt.

Die Bestimmungen wurden entweder unmittelbar nach Versuchsende durchgeführt, oder das Serum wurde bis zur weiteren Aufarbeitung in verschlossenen Gefäßen eingefroren. (Ebenso wurde bei den Seren zur Glycerinbestimmung s. u. verfahren.)

2). freies Glycerin, Gesamt-Glycerin

Die Bestimmung erfolgte nach der von EGGSTEIN und KREUTZ (31) angegebenen Methode. Freies Glycerin wird dabei vor und das Gesamtglycerin nach alkalischer Verseifung mit äthanolischer KOH enzymatisch bestimmt.

Prinzip: Glycerin wird unter dem Einfluß von Glycerokinase in Anwesenheit von ATP in L-Glycerin-1-Phosphat übergeführt. Das entstehende ADP wird durch Zugabe von Phosphoenolpyruvat und Pyruvatkinase wieder in ATP umgewandelt. Dabei entsteht Pyruvat. Dieses wird in der sog. Indikatorreaktion bei Anwesenheit von Laktatdehydrogenase und $NADH_2$ zu Laktat reduziert.

Die Menge des entstehenden NAD ist der des gebildeten Glycerin-1-Phosphates äquivalent.

Die Extinktionsmessung erfolgte kinetisch bei $\lambda = 334$ nm.
Das Glycerid -Glycerin errechnet sich aus der Differenz (Gesamt- Glycerin) - (freies Glycerin).

3.) Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat

Diese beiden Metabolite wurden in Anlehnung an die Angaben von BERGMEYER und BERNDT (5) und WILLIAMSON u. a. (131), modifiziert nach EGGSTEIN, bestimmt. Dabei werden 6,0 ml einer ungestauten Vene entnommenen Blutes mit 6,0 ml eisgekühlter 0,8 molarer $HClO_4$ enteiweißt und ca. 3mal 10 min bei 5000U/min in der Kühlzentrifuge (bei ca. 4° C) zentrifugiert. Bis zum Einsatz im Photometer wurden alle Schritte, sowohl bei der Acetacetat- wie bei der ß-Hydroxybutyratbestimmung, im Eisbad durchgeführt.

a) Acetacetat

Zur Bestimmung von Acetacetat werden 3,0 ml enteiweißter Überstand mit 0,3 ml 1,89 m Trikaliumphosphat-Lösung neutralisiert und erneut zentrifugiert. Davon werden dann 1,0 ml mit 0,05 ml $NADH_2$ versetzt und zunächst 0,01 ml LDH/MDH-Gemisch zugegeben, um vorhandenes Pyruvat und Oxalacetat, das die Acetacetat-ß-Hydroxybutyrat-Reaktion stört, zu Laktat bzw. Malat zu reduzieren. Etwa 10 min lang erfolgt eine kinetische Leerschleich-

registrierung. Dann wird mit 0, 02 ml ß-Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase die Reaktion gestartet, 30 min registriert, und auf t_o (= Zeitpunkt der Enzymzugabe) extrapoliert.

Acetacetat wird bei Anwesenheit von $NADH_2$ durch das Ferment ß-Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase zu D (-) ß-Hydroxybuttersäure reduziert. Gemessen wird die durch die $NADH_2$-Oxydation hervorgerufene Extinktionsänderung. Bei λ = 334 nm ist E x 0, 364 = Acetacetat (uM/l) (nach EGGSTEIN).

b) ß-Hydroxybuttersäure

Von dem restlichen enteiweißten Überstand werden 2, 0 ml mit 0, 2 ml KOH/K_2CO_3-Lösung (pH : 9, 6) gemischt und nach 30 min Eisbad kühlzentrifugiert. Davon werden 0, 8 ml mit 0, 1 ml NAD und 0, 01 ml LDH/MDH-Gemisch versetzt und 2h bei 37° C inkubiert. Dabei wird Laktat in Pyruvat und Malat in Oxalacetat übergeführt. Danach wird mit 0, 02 ml ß-Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase die Reaktion gestartet. ß-Hydroxybuttersäure geht dabei in Acetacetat über. Das Reaktionsgleichgewicht wird durch das alkalische Milieu und den NAD-Überschuß auf die Seite von Acetacetat verschoben. Die Extinktionsänderung wird 60 min kinetisch registriert. Bei λ = 334 nm ist E x 0, 166 = ß-Hydroxybuttersäure (uM/l) (nach EGGSTEIN).

4.) Blutglukose

Die Blutglukosebestimmung erfolgt nach der von Technicon-Auto-Analyzer (122) angegebenen Methode, die eine Abwandlung des von HOFFMANN (57) vorgeschlagenen Verfahrens ist.

5.) Pyruvat, Laktat

4, 0 ml aus ungestauter Vene entnommenes Blut wurden in ein Schliffglas zu 4, 0 ml eiskalter Perchlorsäure pipettiert, gut gemischt und nach Versuchsende bei 5000U/min und ca. 4° C zentrifugiert. Der Überstand wurde zur Pyruvat- bzw. Laktatbestimmung verwendet.

a) Pyruvat

Die Bestimmung des Pyruvates erfolgte nach der in der Testvorschrift Biochemica Boehringer / Mannheim (6) angegebenen Methode, die aus den von BÜCHER u. a. (20), HESS (56) und THORN (124) angegebenen Verfahren entwickelt wurde. Pyruvat wird dabei quantitativ, unter dem Einfluß von Laktatdehydrogenase, in Laktat übergeführt. $NADH_2$ wird stöchiometrisch umgesetzt und dient als Meßgröße. (Als Reagentien dienten die in der von Boehringer / Mannheim gelieferten Testpackung TC-C Art. Nr. 15973 enthaltenen Substanzen.)

Bei der nach EGGSTEIN modifizierten Methode werden 2,0 ml Überstand mit 0,5 ml Phosphatpuffer versetzt und nach 30 min Eisbad zentrifugiert. Es werden für den optischen Test
0,7 ml gepufferter Überstand
0,02 ml $NADH_2$ und
0,02 ml LDH eingesetzt.
Die Extinktionsänderung wurde 10 min vor und 15 min nach der LDH-Zugabe mit dem Eppendorf- Schreiber kinetisch registriert. Bei λ = 334 nm ist E x 405 = Pyruvat (uM/l) (nach EGGSTEIN).

b) Laktat

Dieses wurde bestimmt nach der in der Testvorschrift Biochemica Boehringer angegebenen Methode (7), die sich aus der von HOHORST (58) entwickelten Methode ableitet.

Verwendet wurden die von Boehringer / Mannheim gelieferten Substanzen der Testpackung TC-B Art. Nr. 15972.

Laktat und NAD werden unter dem Einfluß von Laktatdehydrogenase in Pyruvat und $NADH_2$ übergeführt. Das Reaktionsgleichgewicht wird durch das alkalische Milieu, den NAD-Überschuß und das Abfangen des entstehenden Pyruvates durch Hydrazin völlig auf die

Seite von Pyruvat und $NADH_2$ verschoben. Letzteres dient als Meßgröße. Es ist der Menge des umgesetzten Laktats proportional.

In der nach EGGSTEIN modifizierten Methode werden

1,0 ml Glycin- Hydrazin-Puffer

0,1 ml Überstand (für Leerwert 0,1 ml 1:2 verdünnte 0,6 m $HClO_4$)

0,02 ml LDH und

0,1 ml NAD

in ein Mikrozentrifugengefäß pipettiert und 1h in ein Wasserbad von 25° C gebracht.

Die Extinktionsmessung erfolgt gegen H_2O. Bei λ = 366 nm ist E x 6831 = Laktat (uM/l).

6.) freies und gesamtes Cholesterin

Die Bestimmung wurde nach einer von EGGSTEIN, in Anlehnung an SPERRY und WEBB (112), entwickelten Methode durchgeführt, wobei freies Cholesterin bzw. das Gesamtcholesterin, nach vorheriger Verseifung mit Kalilauge, als Digitonid aus einem Äthanol-Äther-Extrakt des Serums gefällt wird. In dem mit Äther gewaschenen und bei 60 - 70° C getrockneten Niederschlag wird Cholesterin mittels der Liebermann- Burchard-Reaktion photometrisch bestimmt. (Gesamtcholesterin) - (freies Cholesterin) = Estercholesterin.

7.) Phosphatide

Die Lipidphosphor-Bestimmung erfolgte in einer ebenfalls von EGGSTEIN (30) nach FISKE und SUBBAROW (43) modifizierten Methode. Der in den mit Alkohol-Äther aus dem Serum extrahierten Phosphatiden enthaltene Phosphor wird dabei mit H_2SO_4 und H_2O_2 zu Phosphorsäure oxydiert. Sie bildet mit dem Ammoniumsalz der Molybdänsäure das komplexe Phosphorammoniummolybdat, welches

anschließend zu Molybdänblau reduziert wird. Die dabei entstehende Extinktionsänderung wird gemessen.

Lipoidphosphor x 25 = Phosphatide (mg%)

8.) Esterfettsäuren (EFS)

Sie wurden nach EGGSTEIN (30, 32) bestimmt. Die EFS werden durch Hydroxylammoniumchlorid in wasserfreiem alkalischem Milieu in Hydroxamsäure übergeführt. Sie geben mit Fe^{+++}-Salzen Rotfärbung, die photometrisch gemessen wird.

III) Statistik

Die Standardabweichung (s_x) wurde nach der Formel

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum x^2 - (\bar{x} \cdot \sum x)}{n-1}} \qquad (1)$$

n = Anzahl der Versuche

errechnet, die Standardabweichung des Mittelwertes nach der Formel

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}} \qquad (2)$$

Zum statistischen Mittelwertsvergleich der gepaarten Stichproben zwischen dem Ausgangswert $nü_1$ und den zu verschiedenen Abnahmezeiten gefundenen Werten wurde der Prüfquotient des t-Testes (Student)

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \qquad (3)$$

bei n-1 FG (Vorraussetzung: Normalverteilung)

verwendet. d ist die Differenz zweier paarweise voneinander

abhängigen Werte. $s_{\bar{d}}$ errechnet sich nach der Formel (1) und (2), wobei für x die Differenz d einzusetzen ist.

$$\bar{d} = \frac{\sum d}{n} \qquad (4)$$

Die Signifikanzgrenze wurde bei p=0,05 gesetzt. Ist $p > 0,05$, so wird der Unterschied zwischen den beiden Stichproben als statistisch nicht signifikant betrachtet.

Bei allen in diesem Kapital angeführten Messmethoden wurden Doppelwerte gemacht. Zur statistischen Berechnung wurde dann jeweils der entsprechende Mittelwert verwendet.

C) Versuchsergebnisse

Es sei vorausgeschickt, daß die in dieser Arbeit gemachten Aussagen über die Metabolitkonzentrationsänderungen unter KÖ 592 und dem Versuchspräparat Ciba 39'089-Ba nicht endgültig sein können, da sie statistisch nicht gesichert sind. Die Versuche mit diesen beiden Pharmaka sollten lediglich der Beantwortung der Frage dienen, ob durch andere Substanzen mit ß-sympathikolytischen Eigenschaften Veränderungen hervorgerufen werden können, die denen unter Propranolol ähnlich sind.

Zeichenerklärung zu den Tabellen:

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

d = Differenz gegen den ersten Nüchternwert $nü_1$

d in % = Differenz geg. den ersten Nüchternwert $nü_1$ in Prozent

t = Prüfquotient des t-Testes nach STUDENT

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Sind t- bzw. p-Werte eingeklammert, so bedeutet dies, daß zwischen der Anzahl der Versuche bei $nü_1$ ($n_{nü1}$) und derjenigen der entsprechenden Spalte (n_t) ein Unterschied besteht und damit nicht mehr alle Voraussetzungen für den Mittelwertsvergleich paarweise voneinander abhängiger Werte gegeben sind, d. h. exakte Aussagen über die Signifikanz der Differenz (d) können mit dem hier angewandten Test nicht gemacht werden.

I) Fettstoffwechsel

1.) FFS (Tabelle 1, S. 24 ; Abb. 1, S. 29)

Propranolol

Im Vergleich zum Nüchternwert $nü_1$ (799 $\pm$ 216 uÄq/l), auf den als Ausgangswert die Werte zu den verschiedenen Abnahmezeiten bezogen wurden, ist der zweite Nüchternwert $nü_2$ nach 10 min signifikant um +128 uÄq/l bzw. +16,0 % erhöht. ($p < 0,001$). Nach der intravenösen Injektion von Propranolol (0,07 mg/kg) kommt es zu einem Abfall der FFS, der 20 min post injectionem bis zum Versuchsende signifikant bleibt und sein Maximum nach 45 min mit -183 uÄq/l bzw. -35,4 % erreicht ($p < 0,005$).

KÖ 592

Der Verlauf der FFS in dieser Versuchsreihe entspricht dem vor und nach der Propranolol-Injektion.

Ciba-Präparat

Um die Wirkung dieses Pharmakons mit der von Propranolol bzw. KÖ 592 vergleichen zu können, wurden die Messergebnisse trotz verschiedener Dosierungen gemittelt. Aus dem Verlauf der FFS-Werte in den einzelnen Versuchen geht hervor, daß diese Substanz zumindest in den angegebenen Dosierungen keinen Abfall der FFS im Blut hervorruft. Der Anstieg des vom Pharmakon unabhängigen Mittelwertes von $nü_2$ um +18,2 % liegt in der Größenordnung der Versuchsreihen mit Propranolol und KÖ 592.

Tabelle 1) FFS (uÄq/l) nach PROPRANOLOL, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	$nü_1$	$nü_2$	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	799	927	726	616	542	516	563
s	±216	±235	±130	±134	±124	±162	±169
d	--	+128	-73	-183	-257	-283	-236
d in %	--	+16,0	-9,1	-22,9	-32,2	-35,4	-29,5
t	--	5,10	1,40	3,84	3,71	4,01	3,80
p	--	< 0,001	> 0,1	< 0,005	< 0,005	< 0,005	< 0,005
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	732	816	590	493	510	471	550
s	±155	±159	±104	±111	±141	±145	±172
d	--	+84	-142	-239	-222	-261	-182
d in %	--	+11,5	-19,4	-32,7	-30,3	-35,7	-24,7
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5							
$\bar{x}$	565	668	606	598	618	638	615
s	±138	±224	±132	±140	±132	±157	±148
d	--	+103	+41	+33	+53	+73	+50
d in %	--	+18,2	+7,3	+5,8	+9,4	+12,9	+8,9

2.) freies Glycerin (Tabelle 2, S. 26 ; Abb. 1, S. 29)

Propranolol

Der erste Nüchternwert $nü_1$ beträgt bei 11 Versuchspersonen im Mittel 0,074 ($\pm$0,023) mM/l und liegt in dem von EGGSTEIN (33) angegebenen Normalbereich von $M \pm s = 0,120 \pm 0,065$ mM/l. Wie die FFS steigt auch das freie Glycerin in der zehnminütigen Nüchternperiode zunächst an, und zwar um 10,1 % (der Unterschied ist allerdings nicht signifikant), um dann, wiederum parallel zu den FFS, während der fünf Abnahmen nach der Propranolol-Injektion abzusinken. Die Werte nach 20 min ($p < 0,05$), 30 min ($p < 0,02$) und 45 min ($p < 0,02$) sind signifikant vom Ausgangswert $nü_1$ verschieden.

KÖ 592

Der ermittelte Ausgangswert bei vier Personen liegt mit 0,049 mM/l im Normalbereich. Der Verlauf entspricht etwa dem des freien Glycerins in der Propranolol-Versuchsreihe.

Ciba-Präparat

Auch der hier ermittelte $nü_1$-Wert von 0,041 mM/l (n=5) liegt in dem von EGGSTEIN angegebenen Normalbereich (s.o.).
Im Gegensatz zu Propranolol und KÖ 592 konnte durch dieses Pharmakon, ähnlich wie bei den FFS, kein Abfall des freien Glycerins unter den ersten Nüchternwert hervorgerufen werden.

Tabelle 2) FREIES GLYCERIN (mM/l) nach PROPRANOLOL, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	$nü_1$	$nü_2$	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	0,074	0,082	0,059	0,055	0,052	0,049	0,056
s	±0,023	±0,024	±0,009	±0,013	±0,013	±0,017	±0,017
d	--	+0,008	-0,015	-0,019	-0,022	-0,025	-0,018
d in %	--	+10,1	-21,3	-26,6	-30,7	-33,8	-25,2
t	--	1,50	2,19	2,48	2,88	3,15	1,97
p	--	> 0,1	> 0,05	< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,05
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	0,049	0,058	0,049	0,044	0,048	0,045	0,048
s	±0,014	±0,024	±0,012	±0,010	±0,011	±0,008	±0,018
d	--	+0,009	±0,000	-0,005	-0,001	-0,004	0,001
d in %	--	+18,4	±0,00	-10,2	-2,0	-8,2	-2,0
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5							
$\bar{x}$	0,041	0,052	0,046	0,048	0,045	0,046	0,048
s	±0,011	±0,010	±0,006	±0,003	±0,006	±0,009	±0,011
d	--	+0,011	+0,005	+0,007	+0,004	+0,005	+0,007
d in %	--	+26,8	+12,2	+17,1	+9,8	+12,2	+17,1

3.) Glycerid-Glycerin (Tabelle 3, S. 28 ; Abb. 1, S. 29)

Propranolol

Im Gegensatz zu dem Verhalten der FFS und des freien Glycerins sinkt das Glycerid-Glycerin vom ersten Nüchternwert $nü_1$ = 1,714 ($\pm$0,668) mM/l (Normalwerte nach EGGSTEIN (33) : 1,388 $\pm$0,550 mM/l) bis zum zweiten um -10,4 % ab. (Diese Änderung ist nicht signifikant.) Auch die Werte nach der Propranolol-Injektion bleiben erniedrigt. Für die Messergebnisse bei 20, 30 und 60 min errechnet sich eine signifikante Abnahme.

Kö 592

Auch hier fällt der Glycerid-Glycerin-Spiegel schon vor der Pharmakonverabreichung ab. Der Ausgangswert $nü_1$ wird in keiner der folgenden Blutproben wieder erreicht.

Ciba-Präparat

Das Glycerid-Glycerin sinkt, im Gegensatz zu den FFS und dem freien Glycerin, kontinuierlich ab. $Nü_1$ beträgt 1,034 ($\pm$0,187)mM/l. Bei $nü_2$ erreicht die Abnahme eine Höhe von -5,3 %, nach 60 min von -27,5 %.

Tabelle 3) GLYCERID-GLYCERIN (mM/l) nach PROPRANOLOL, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	$nü_1$	$nü_2$	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	1,714	1,536	1,617	1,432	1,312	1,395	1,363
s	±0,668	±0,553	±0,604	±0,442	±0,458	±0,539	±0,330
d	--	-0,178	-0,097	-0,291	-0,402	-0,319	-0,351
d in %	--	-10,4	-5,6	-17,0	-23,5	-18,6	-20,5
t	--	1,25	1,34	2,49	4,48	1,97	2,65
p	--	>0,2	>0,2	<0,05	<0,005	>0,05	<0,025
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	1,364	1,295	1,179	1,207	1,166	1,110	1,139
s	±0,185	±0,174	±0,139	±0,228	±0,223	±0,224	±0,198
d	--	-0,069	-0,185	-0,157	-0,198	-0,254	-0,225
d in %	--	-5,1	-13,6	-11,5	-14,5	-18,6	-16,5
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5							
$\bar{x}$	1,043	0,988	0,956	0,890	0,835	0,858	0,756
s	±0,187	±0,205	±0,165	±0,146	±0,125	±0,132	±0,291
d	--	-0,055	-0,087	-0,153	-0,208	-0,185	-0,287
d in %	--	-5,3	-8,3	-14,7	-19,9	-17,8	-27,5

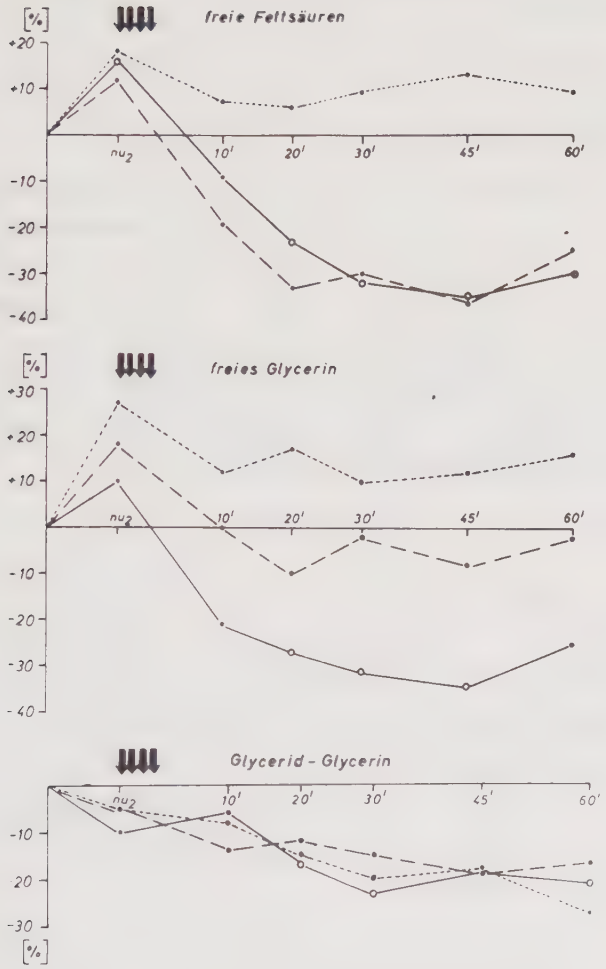

Abb. 1 Verlauf der FFS , des freien Glycerins und des Glycerid-Glycerins nach intravenöser Verabreichung (↓) von

Propranolol (0, 07 mg/kg) : _____

KÖ 592 (0, 07 mg/kg) : - - - - - - - - - - - -

Ciba 39´089-Ba (0, 07 - 0, 28 mg/kg) : . . . . . .

(Kurvenpunkt mit 0 bedeutet signifikante Änderung gegen $nü_1$)

4.) C_4-Säuren (Tabelle 4 und 5, S. 32, 33; Abb. 2, S. 34)

Propranolol

ß-Hydroxybutyrat

Der ß-Hydroxybuttersäure-Spiegel zeigt vor der Verabreichung des Medikamentes ein den FFS und dem freien Glycerin ähnliches Verhalten: er steigt während der 10 Minuten vor der Propranolol-Verabreichung signifikant um 36,8 % an ($p < 0,01$). Jedoch auch der 10-min-Wert nach der Injektion ist noch signifikant um 26,4 % erhöht. Erst nach 20 min kehrt die ß-Hydroxybuttersäure-Konzentration im Blut wieder auf den Ausgangswert zurück und fällt dann kontinuierlich unter den ersten Nüchternwert ab.

Acetacetat

Es steigt ebenfalls vom ersten bis zum zweiten Nüchternwert an, und zwar um 58,6 %. (Die Signifikanz dieser Differenz ist fraglich, da die Anwendung des t-Testes für paarweise voneinander abhängige Werte immer die gleiche Anzahl von Versuchen voraussetzt ($n_{nü1}=10$; $n_{nü2}=9$).) Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat verlaufen allerdings nicht parallel; auch 10, 20, 30 und 45 min nach der Propranolol-Injektion bleibt die Acetacetat-Konzentration signifikant höher als bei $nü_1$.

Betrachtet man den Verlauf der sog. C_4-Säuren (Tab. 5), der Summe aus Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat, so besteht zwischen dem Ausgangswert $nü_1 = 197,7$ ($\pm$138,9) uM/l (n=9) und dem zweiten Nüchternwert $nü_2 = 285,4$ ($\pm$221,6) uM/l (n=8) sicher ein echter Unterschied von 44,4 %. Nach 30, 45 und 60 min liegt die C_4-Säuren-Konzentration unter dem Ausgangswert. Für die Abnahme ließ sich zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz sichern.

Berechnet man den ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat Quotienten, so beträgt er zu Beginn 3,80 ($\pm$ 1,80) und überschreitet damit den von WILLIAMSON und Mitarbeitern (131) angegebenen Wert von 2,7 ($\pm$0,73). Der Quotient sinkt bis 20 min post injectionem auf 2,7 ($\pm$1,23), ohne daß die Differenzen signifikant wären; erst nach 30, 45 und 60 min sind die Werte im Vergleich zum Quotienten bei $nü_1$ statistisch signifikant kleiner (s. Tab. 4, S. 32).

KÖ 592

Im Gegensatz zum Verlauf der FFS, des freien Glycerins und des Glycerid-Glycerins, der jeweils dem unter Propranolol entspricht, zeigen die C_4-Säuren unter KÖ 592 im Vergleich zur Propranolol-Versuchsreihe nur geringe Änderungen. Sie schwanken im Bereich von +8,3 % bis -3,6 % um den Ausgangswert von 105,3 ($\pm$28,3) uM/l.

Ciba-Präparat

Ähnlich wie die FFS und das freie Glycerin steigen die C_4-Säuren in 4 Versuchen bis zum Versuchsende an. Der erste Nüchternwert $nü_1$ liegt bei 150,5 ($\pm$ 60,7) uM/l, der 60-min-Wert bei 173,3 ($\pm$56,8) uM/l.

Tabelle 4) ß-HYDROXYBUTTERSÄURE (uM/l), ACETESSIGSÄURE (uM/l) und ß-HYDROXYBUTYRAT/ACETACETAT Quotient nach PROPRANOLOL (0,07 mg/kg i.v.)

	$nü_1$	$nü_2$	10′	20′	30′	45′	60′
ß-Hydroxybuttersäure (uM/l) n=9							
$\bar{x}$	155,1	212,2	196,0	156,2	116,0	103,8	91,7
s	±112,7	±165,5	±134.9	±101,5	±105,8	± 52,2	±19,3
d	--	+57,1	+40,9	+1,1	-39,1	-51,3	-63,4
d in %	--	+36,8	+26,4	+0,7	-25,2	-33,1	-40,9
t	--	3,52	3,22	0,06	(1,59)	1,92	2,39
p	--	< 0,01	< 0,01	>0,95	(>0,1)	>0,05	< 0,05
Acetessigsäure (uM/l) n=10							
$\bar{x}$	40,3	63,9	77,3	71,5	52,4	50,2	43,6
s	±29,5	±54,4	±68,0	±62,4	±46,2	±18,8	±26,0
d	--	+23,6	+37,0	+31,2	+12,1	+9,9	+3,3
d in %	--	+58,6	+91,8	+77,4	+30,0	+24,6	+8,2
t	--	(2,32)	2,87	2,83	(2,37)	3,79	1,01
p	--	(≤0,05)	<0,02	<0,02	(≤0,05)	≤0,005	< 0,4
ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat n=9							
$\bar{x}$	3,80	3,52	2,80	2,67	2,31	2,05	1,90
s	±1,80	±1,32	±0,98	± 1,23	±0,84	±0,76	±0,57
d	--	-0,28	-1,00	- 1,13	-1,49	-1,75	-1,90
t	--	(0,006)	1,37	1,43	(2,53)	3,38	3,41
p	--	(>0,9)	>0,1	>0,1	(≤0,05)	≤0,01	≤0,01

Tabelle 5) C_4-SÄUREN (uM/l) nach PROPRANOLOL, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	$nü_1$	$nü_2$	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=9							
$\bar{x}$	197,7	285,4	278,1	232,7	171,6	156,6	138,1
s	±138,9	±221,6	±203,7	±136,4	±150,3	± 77,4	±83,4
d	--	+87,7	+80,4	+35,0	-26,1	-41,1	-59,6
d in %	--	+44,4	+40,7	+17,7	-13,2	-20,8	-30,2
t	--	3,103	3,407	1,606	0,586	1,611	2,092
p	--	(< 0,02)	<0,01	>0,1	(>0,5)	>0,1	>0,05
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	105,3	112,0	112,8	106,8	106,0	101,5	114,0
s	±28,3	±33,1	±44,6	±48,1	±24,1	±13,7	±23,5
d	--	+6,7	+7,5	+1,5	+0,7	-3,8	+8,7
d in %	--	+6,4	+7,1	+1,4	+0,7	-3,6	+8,3
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	150,5	169,5	171,5	156,0	179,5	171,5	173,3
s	±60,8	±56,2	±78,0	±27,2	±28,3	±56,7	±56,8
d	--	+19,0	+21,0	+5,5	+29,0	+21,0	+22,8
d in %	--	+12,6	+13,9	+3,7	+19,3	+13,9	+15,2

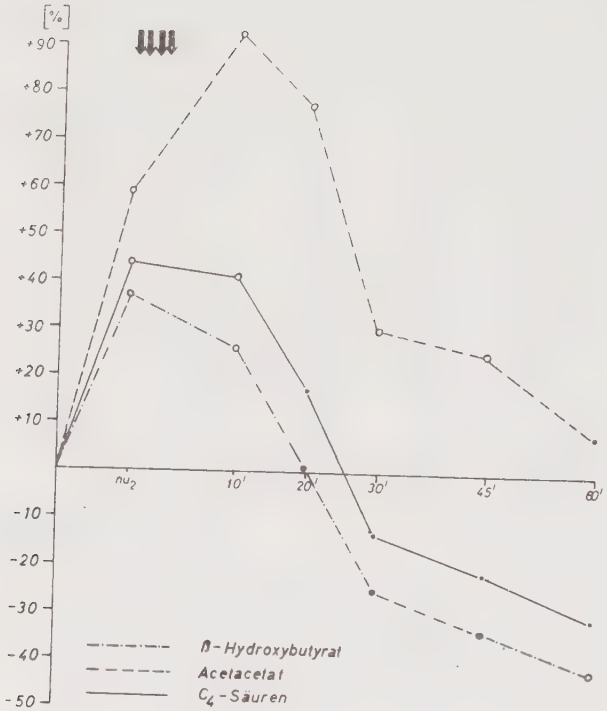

Abb. 2 Verlauf von ß-Hydroxybutyrat , Acetacetat und C_4-Säuren nach intravenöser Verabreichung (↓) von Propranolol (0,07 mg/kg Körpergewicht)

(Kurvenpunkt mit o bedeutet signifikante Änderung gegen $nü_1$ ($p < 0,05$))

5.) freies Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatide, Esterfettsäuren (Tabelle 6, S. 36)

Diese Substrate wurden jeweils in der ersten Blutprobe und in der letzten, also 60 min nach der Arzneimittelverabreichung, bestimmt.

Propranolol

Für das freie Cholesterin konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden. Im Gegensatz dazu sinken die Cholesterinester schwach signifikant von 128,2 ($\pm$ 22,2) mg% um -8,8 mg % bzw. -6,7 % ab ($p < 0,05$). Auch die Phosphatide fallen bei insgesamt 11 Versuchspersonen von 186,6 ($\pm$ 12,5) mg % auf 165,8 ($\pm$ 12,4) mg %; die Differenz von 20,8 mg % bzw. 11,2 % kann als echter Unterschied gedeutet werden, da $p < 0,001$ ist. Die Esterfettsäuren (EFS) zeigen eine signifikante Verminderung um 37 mg % ($p < 0,005$).

KÖ 592

Eine Beurteilung der Ergebnisse bei diesem ß-Rezeptorenblocker ist schwierig, da nur 4 Versuche vorliegen und keine Signifikanzen berechnet werden konnten. Immerhin sei erwähnt, daß im Gegensatz zum freien Cholesterin die Cholesterinester von dem Ausgangswert 127,3 mg % aus im Mittel um -21,8 mg % oder -17,1 % abfallen. Auch das Absinken der Phosphatid-Konzentration um -20,75 mg % entspricht etwa dem unter Propranolol mit 20,8 mg %.
Die EFS sinken um -19,8 mg %.

Ciba-Präparat

Die Cholesterinester fallen hier nach 60 min nicht wie bei Propranolol und KÖ 592 ab, sondern bleiben unverändert. Auch die Phosphatide zeigen einen geringeren, rund 4 mal kleineren Abfall um nur 4,4 mg %. Dieses Ergebnis darf sicher nicht als echter Unterschied gedeutet werden. Die EFS sinken in drei von fünf Versuchen; im Mittel errechnet sich ein Abfall von -21,2 mg %, d.h. -8,0 %.

Tabelle 6) FREIES CHOLESTERIN (mg %), CHOLESTERINESTER (mg %), PHOSPHATIDE (mg %), ESTERFETTSÄUREN (mg nach Propranolol, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	fr. Cholesterin		Chol.-Ester		Phosphatide		EFS	
	$nü_1$	60'	$nü_1$	60'	$nü_1$	60'	$nü_1$	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11								
$\bar{x}$	54,9	50,5	128,2	119,4	186,6	165,8	299,1	262,1
s	±9,9	±9,2	±22,2	±21,8	±12,5	±12,4	±63,5	±58,6
d	--	-4,4	--	-8,6	--	-20,8	--	-37,0
d in %	--	-8,0	--	-6,7	--	-11,2	--	-12,4
t	--	2,16	--	2,22	--	5,30	--	3,69
p	--	>0,05	--	≈ 0,05	--	<0,001	--	<0,005
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4								
$\bar{x}$	61,0	73,8	127,3	105,5	197,3	176,5	307,5	287,8
s	±11,1	±44,2	±19,2	±11,1	±68,9	±52,5	±87,0	±67,1
d	--	+12,8	--	-21,8	--	-20,8	--	-19,8
d in %	--	+20,9	--	-17,1	--	-10,5	--	-6,4
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5								
$\bar{x}$	37,8	38,4	98,8	99,2	157,2	152,8	265,8	244,6
s	±4,2	±3,3	±12,6	±10,1	±42,7	±31,8	±116,6	±58,9
d	--	+0,6	--	+0,4	--	-4,4	--	-21,2
d in %	--	+1,6	--	+0,4	--	-2,8	--	-8,0

II) Kohlenhydratstoffwechsel

1.) Blutglukose (Tabelle 7, S. 39)

In der Versuchsreihe mit Propranolol zeigt der Blutzucker Tendenz zum Anstieg. 20 und 60 min nach der Injektion ist er gering, aber signifikant um +3,1 mg % ($p < 0,05$) bzw. +2,7 mg % ($p < 0,05$) erhöht. Für die übrigen Werte bestehen keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich mit dem Bezugswert $nü_1$ von 77,1 ($\pm$6,6) mg %. Auch unter dem Einfluß von KÖ 592 scheint die Blutglukose minimal anzusteigen.

2.) C_3-Säuren (Tabelle 8 und 9, S. 40, 41)

Die Konzentration von Laktat und Pyruvat schwankt innerhalb der einzelnen Versuche mit Propranolol bzw. KÖ 592 stark. Die Streuung ist erheblich. Ein eindeutiges Verhalten des Laktats und Pyruvats konnte z. T. aus diesem Grund nicht festgestellt werden, z. T. aber auch deshalb, weil oft schon der zweite Nüchternwert so verändert war wie die übrigen Werte nach der Applikation der ß-Blocker, und damit eine Aussage über die Wirkung der Pharmaka auf diese Metabolite des Glukosestoffwechsels unmöglich wird.
Für die Überlegungen dieser Arbeit wird nur die Propranolol-Versuchsreihe herangezogen, da hier eine statistische Auswertung möglich war.

Pyruvat

Der Pyruvatspiegel zeigt nach Propranolol abfallende Tendenz; allerdings ist erst der 60-min-Wert signifikant vom Ausgangswert $nü_1$ = 69,6 ($\pm$ 12,6) uM/l um -10,8 uM/l bzw. -15,5 % verschieden ($p < 0,01$).

Laktat

Es zeigt während des Versuchs mit Propranolol keine signifikanten Veränderungen. Diesem Verhalten entspricht der C_3-Säuren-Spiegel (Tabelle 9, S. 41), der sich aus der Summe von Laktat plus Pyruvat errechnet.

Der Laktat/Pyruvat Quotient ist bei $nü_1$ 11,34 ($\pm$2,29). Der $nü_2$-Wert und der Wert 10 min nach der Propranolol-Verabreichung ist signifikant gegenüber $nü_1$ auf 13,52 ($\pm$2,46) ($p < 0,05$) bzw. 13,22 ($\pm$3,87) ($p < 0,05$) erhöht (s. Tabelle 8, S. 40).

Tabelle 7) BLUTGLUKOSE (mg %) nach PROPRANOLOL und KÖ 592

	$nü_1$	$nü_2$	10´	20´	30´	45´	60´
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	77,1	79,7	78,5	80,2	79,7	80,0	79,8
s	±6,6	±5,0	±8,3	±6,5	±4,5	±8,2	±6,5
d	--	+2,6	+1,4	+3,1	+2,6	+2,9	+2,7
d in %	--	+3,4	+1,8	+4,0	+3,4	+3,8	+3,5
t	--	2,03	1,29	2,56	1,55	1,89	2,35
p	--	>0,05	>0,2	<0,05	>0,1	>0,05	<0,05
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	75,3	76,8	80,0	80,8	80,5	81,5	81,3
s	±7,8	±5,9	±5,1	±6,7	±7,9	±6,6	±7,6
d	--	+1,5	+4,7	+5,5	+5,2	+6,2	+6,0
d in %	--	+2,0	+6,3	+7,3	+7,0	+8,3	+8,0

Tabelle 8) PYRUVAT (uM/l), LAKTAT (uM/l) und LAKTAT/PYRUVAT Quotient nach PROPRANOLOL (0,07 mg/kg i.v.)

	$nü_1$	$nü_2$	10´	20´	30´	45´	60´
Pyruvat (uM/l) n=11							
$\bar{x}$	69,6	64,0	66,0	65,4	62,5	63,2	58,8
s	±12,6	±9,8	±10,4	±13,2	±11,5	±10,6	±12,9
d	--	-5,6	-3,6	-4,3	-7,1	-6,4	-10,8
d in %	--	-8,1	-5,2	-6,2	-10,2	-9,2	-15,5
t	--	(2,09)	0,94	1,14	(1,72)	(2,06)	3,42
p	--	(>0,05)	>0,3	>0,3	(>0,1)	(>0,05)	<0,01
Laktat (uM/l) n=10							
$\bar{x}$	807,6	880,4	870,9	889,0	831,9	834,2	815,0
s	±257,5	±283,4	±326,8	±480,6	±522,5	±258,1	±287,6
d	--	+72,8	+63,3	+81,4	+24,3	+26,6	+7,4
d in %	--	+9,0	+7,8	+10,1	+3,0	+3,3	+0,9
t	--	0,98	1,21	0,76	(0,26)	(0,02)	0,10
p	--	>0,3	>0,2	>0,4	(=0,8)	(>0,9)	>0,9
Laktat/Pyruvat n=10							
$\bar{x}$	11,34	13,52	13,22	13,20	12,64	13,55	14,61
s	±2,29	±2,46	±3,87	±4,06	±5,38	±3,91	±6,38
d	--	+2,18	+1,88	+1,86	+1,30	+2,21	+3,72
t	--	2,45	3,03	1,50	(1,01)	(1,28)	1,96
p	--	<0,05	>0,01	>0,1	(>0,3)	(>0,2)	>0,05

Tabelle 9) C_3-SÄUREN (uM/l) nach PROPRANOLOL
(0,07 mg/kg i.v.) n = 10

	$nü_1$	$nü_2$	10´	20´	30´	45´	60´
$\bar{x}$	878,5	944,4	936,2	953,1	894,2	896,2	873,7
s	±268,5	±291,5	±333,2	±490,9	±532,9	±262,1	±289,7
d	--	+65,9	+57,7	+74,6	+15,7	+17,7	-4,8
d in %	--	+7,5	+6,6	+5,4	+1,8	+2,0	-0,6

III) Kreislauf

1.) Pulsfrequenz (Tabelle 10, S. 44)

Propranolol

Die Radialispulsfrequenz betrug 5 min vor der Propranolol-Injektion und 5 min nach der Punktion einer Kubitalvene bei 11 Versuchspersonen im Mittel 69,1 ($\pm$ 8,2) Schläge/min. Schon 5 min post injectionem sank sie auf 62,0 ($\pm$ 9,8) Schläge/min ($p < 0,001$) und blieb bis zum Versuchsende signifikant erniedrigt.

KÖ 592

Die Pulsfrequenzänderung, die auch in dieser Versuchsreihe bis zum Versuchsende andauert, entspricht etwa der unter Propranolol.

Ciba-Präparat

Bei der Dosierung von 0,07-0,28 mg/kg Körpergewicht fällt die Ruhepulsfrequenz von 73,6 Schlägen/min in insgesamt 5 Versuchen nur gering ab. Das Maximum beträgt -6,4 Schläge/min nach 45 min. Der Ausgangswert ist am Versuchsende praktisch wieder erreicht.

2.) Blutdruck (Tabelle 11 und 12, S. 45, 46)

Propranolol

Der Blutdruck wurde etwa 3-4 min vor der Injektion des jeweiligen Pharmakons zum erstenmal gemessen und beträgt in der Versuchsreihe mit Propranolol bei 11 Personen im Mittel 125,0 ($\pm$ 9,5) /77,7 ($\pm$ 12,2) mmHg. Der diastolische Druck ändert sich während des Versuches nicht; lediglich nach 45 min tritt ein kurzer signifikanter Abfall um -4,5 mmHg ein ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu sinkt 5 min nach Verabreichung des ß-Blockers der systolische Druck um -7,3 mmHg ab, und bleibt bis zum Ende des Versuches signifikant niedriger als der Ausgangswert.

KÖ 592

Der Bezugswert beträgt 116, 3/77, 5 mmHg. 5 min post injectionem fällt der Blutdruck ab. Der niedrigste Wert ist bereits nach 10 min erreicht; systolischer und diastolischer Druck sinken jeweils um 7, 5 mmHg. Nach 60 min sind keine Veränderungen der Blutdruckwerte mehr feststellbar.

Ciba-Präparat

Auch unter dem Einfluß dieser Substanz wurde ein Blutdruckabfall registriert, der bis zum Versuchsende bestehen bleibt (s. Tabelle 11 und 12).

Tabelle 10) PULSFREQUENZ (Schläge/min) nach PROPRANOLOL, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	nü	5'	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	69,1	62,0	59,8	58,2	57,5	58,4	59,6
s	±8,2	±9,8	±4,6	±5,5	±7,2	±7,3	±5,3
d	--	-7,1	-9,3	-10,9	-11,6	-10,7	-9,5
d in %	--	-10,3	-13,5	-15,8	-16,8	-15,5	-13,8
t	--	5,93	3,59	3,98	4,36	3,82	3,26
p	--	<0,001	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,01
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	70,0	62,5	61,0	61,0	64,5	63,5	64,0
s	±7,8	±7,2	±6,6	±7,7	±5,9	±7,2	±6,7
d	--	-7,5	-9,0	-9,0	-5,5	-6,5	-6,0
d in %	--	-10,7	-12,9	-12,9	-7,9	-9,3	-8,6
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5							
$\bar{x}$	73,6	71,0	69,2	70,8	68,4	67,2	72,8
s	±17,0	±17,1	±15,4	±15,4	±14,7	±13,0	±15,8
d	--	-2,6	-4,4	-2,8	-5,2	-6,4	-0,8
d in %	--	-3,5	-5,9	-3,8	-7,1	-8,7	-1,1

Tabelle 11) SYSTOLISCHER BLUTDRUCK (mmHg) nach PROPRANOLOL, KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	nü	5'	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	125,0	117,7	117,7	115,0	115,9	114,5	115,5
s	±9,5	±7,8	±7,2	±11,4	±6,3	±8,3	±7,5
d	--	-7,3	-7,3	-10,0	-9,1	-10,5	-9,5
d in %	--	-5,8	-5,8	-8,0	-7,3	-8,4	-7,6
t	--	4,660	4,276	3,968	5,165	4,391	3,866
p	--	< 0,001	< 0,005	< 0,005	< 0,001	< 0,005	< 0,005
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	116,3	111,3	108,8	113,8	111,3	115,0	115,0
s	±4,8	±6,3	±6,3	±2,5	±11,8	±12,9	±12,2
d	--	-5,0	-7,5	-2,5	-5,0	-1,3	-1,3
d in %	--	-4,3	-6,5	-2,2	-4,3	-1,1	-1,1
Ciba 39'089 (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5							
$\bar{x}$	115,0	110,0	109,0	108,8	109,0	109,0	110,0
s	±10,0	±11,5	±6,6	±6,3	±6,6	±6,6	±10,6
d	--	-5,0	-6,0	-6,2	-6,0	-6,0	-5,0
d in %	--	-4,4	-5,2	-5,4	-5,2	-5,2	-4,4

Tabelle 12) DIASTOLISCHER BLUTDRUCK (mmHg) nach PROPRANOLO
KÖ 592 und CIBA 39'089-BA

	nü	5'	10'	20'	30'	45'	60'
Propranolol (0,07 mg/kg i.v.) n=11							
$\bar{x}$	77,7	77,3	77,7	76,4	76,8	73,2	75,0
s	±12,2	±13,4	±12,8	±11,7	±10,2	±11,4	±10,5
d	--	-0,4	-0,0	-1,3	-0,9	-4,5	-2,7
d in %	--	-0,6	--	-1,8	-1,2	-5,5	-3,5
t	--	0,263	--	0,670	0,431	2,316	1,400
p	--	>0,8	--	>0,5	>0,6	<0,05	>0,05
KÖ 592 (0,07 mg/kg i.v.) n=4							
$\bar{x}$	77,5	70,0	70,0	75,0	72,5	73,8	76,3
s	±9,6	±10,8	±7,1	±5,7	±9,6	±13,2	±12,5
d	--	-7,5	-7,5	-2,5	-5,0	-3,8	-1,2
d in %	--	-9,7	-9,7	-3,2	-6,5	-4,8	-1,6
Ciba 39'089-Ba (0,07-0,28 mg/kg i.v.) n=5							
$\bar{x}$	74,0	73,8	69,0	66,3	67,0	68,0	67,0
s	±8,3	±11,1	±7,4	±9,4	±4,5	±5,7	±8,4
d	--	-0,20	-5,0	-7,7	-7,0	-6,0	-7,0
d in %	--	-0,3	-6,8	-10,5	-9,5	-8,1	-9,5

D) Diskussion

I) Kreislauf

Wie in der Einleitung erwähnt, ist die negativ chronotrope Wirkung ein typischer Effekt adrenerger ß-Rezeptorenblocker (28, 60, 95, 123). Alle drei in dieser Arbeit zur Untersuchung gekommenen Substanzen bewirken unter Grundumsatz-Bedingungen eine Pulsfrequenzherabsetzung. Die nach Propranolol (0,07 mg/kg Körpergewicht i.v.) gefundene Abnahme von -11 % liegt in der von RAHN und OKENGA (90) (-15 ± 6 % nach 5 mg Propranolol i.v.) bzw. der von ABRAMSON u.a. (1) und EPSTEIN u.a. (38) (-12 % mit der doppelten Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht i.v.) angegebenen Größenordnung. Für KÖ 592 liegen keine Ergebnisse von größeren Versuchsreihen am Menschen vor. RAHN und OKENGA (90) berichten von einem Herzfrequenzabfall um 28 ± 7 % (5 mg KÖ 592 i.v.) bei 3 Versuchspersonen; in den hier vorliegenden 4 Versuchen war nur ein Abfall von 12 % festzustellen.

ABRAMSON u.a. (1), EPSTEIN u.a. (38), GEBHARDT u.a. (47), LYDTIN u.a. (75) und MEIER u.a. (81) berichten über Blutdruckabfall beim Menschen nach Propranolol. Auch KÖ 592 wirkt blutdrucksenkend (14, 81). Die Befunde der vorliegenden Arbeit stimmen mit denen der genannten Autoren überein.

II) Fettstoffwechsel

a) Substrat- und Metabolitkonzentrationsänderung vor Medikamentverabreichung

Die Aussagekraft der beschriebenen Ergebnisse über die kardiovaskulären Wirkungen der untersuchten Substanzen muß jedoch eingeschränkt werden. Die Ausgangswerte der gemessenen Kreislaufgrößen (Bestimmung 5 min nach Versuchsbeginn bzw. 5 min

vor Beginn der Pharmakonverabreichung) stellen möglicherweise keine echten Ruhewerte dar. Sie sind vielleicht auf Grund der zu Versuchsbeginn ausgelösten Reize (Venenpunktion usw.) Ausdruck eines erhöhten Sympathikotonus, der von einer Phase mit reaktiver Puls- und Blutdruckabnahme gefolgt wird. Ein Zusammentreffen der Medikamentwirkung mit dieser 'reaktiven Abnahme des Sympathikotonus' muß in Betracht gezogen werden.

Für die bei Versuchsbeginn vorliegende adrenergische Phase spricht folgendes: noch bevor überhaupt ein Pharmakon verabreicht wurde, kam es bei allen Versuchen innerhalb von 10 min zu einer eindeutigen Erhöhung der FFS und der Konzentration des freien Glycerins im Serum, was gesteigerte Lipolyse bedeutet, und gleichzeitig zu einem ß-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Anstieg, aus dem auf eine erhöhte FFS-Umsatzrate in der Leber geschlossen werden kann. Der von verschiedenen Autoren beschriebene endogene Anstieg der FFS im Hungerzustand (letzte Mahlzeit am Abend vor der Untersuchung) beträgt zwischen 50 und 100 (auch 200 sind beschrieben (42)) uÄq/l/h bei 2-12 stündiger Beobachtung (11, 25, 51, 52, 66). Diese Werte liegen, umgerechnet auf den Anstieg pro 10 min, erheblich unter denen, die in den vorliegenden Versuchen bereits nach 10 min erreicht waren (im Mittel +105 uÄq/l). Sie entsprechen den von KRZYWANEK u. a. (69) nach 10 min dauernder Reizwirkung (geistige Anspannung und sensorische Belästigung) gefundenen Werten: + 104 uÄq/l.

Der Anstieg der FFS in dieser kurzen Zeit vor der Pharmakonverabreichung muß auf eine stressbedingte Freisetzung endogener Katecholamine zurückgeführt werden (11, 37, 69, 111). (Als Ursache für den Stress kommen die Venenpunktion und andere, unspezifische Reize in Frage.) Daher ist es nicht verwunderlich, daß die Differenz der Substratkonzentrationen zwischen den beiden Nüchternwerten den Befunden nach experimenteller exogener Noradrenalin- bzw. Adrenalinzufuhr entsprechen (33, 104).

Die abfallende Tendenz des Glycerid-Glycerins während der kurzdauernden Stressperiode ist möglicherweise auf eine verminderte Rückveresterung von FFS in der Leber und eine gesteigerte Heranziehung der Triglyceride zur Energiegewinnung zurückzuführen. Gleichzeitig scheint es in den Geweben, besonders der Muskulatur, aus der hauptsächlich die C_3-Säuren des Blutes stammen, zu einer gesteigerten Glykolyse zu kommen (Anstieg des Laktat/Pyruvat Verhältnisses und C_3-Säuren-Anstieg in der Propranolol Versuchsreihe). Beide Reaktionen deuten auf eine Zunahme des adrenergen Tonus hin.

"Die metabolische Beeinflussung des Fettgewebes und die Änderung von Kreislaufgrößen durch das sympathikoadrenale System, z.B. im akuten Reizversuch, sind zeitlich miteinander koordiniert und hängen ursächlich miteinander zusammen" (zit. nach KRZYWANEK u.a. (69)). Die Ursache dafür ist eine lokale Noradrenalinfreisetzung an den sympathischen Nervenendigungen im Myokard und Fettgewebe. Daher wird von mir der Abfall der registrierten kardiovaskulären Parameter nur mit Vorbehalt auf die Wirkung der drei verwendeten Pharmaka zurückgeführt. Es ist nicht auszuschließen, daß bei allen Versuchspersonen in dem Zeitraum vor der Medikamentverabreichung der Puls- und Blutdruckausgangswert, trotz Bestimmung 5-7 min n a c h der ersten Blutentnahme ($nü_1$-Wert), auf Grund eines leichten Stress erhöht war!

Zur exakten Beurteilung der Stoffwechselmetabolite wurden zwei Nüchternwerte in 10-minütigem Abstand bestimmt. Alle n a c h der intravenösen Applikation der zu untersuchenden Substanzen bestimmten Werte wurden auf die Substratkonzentration in der e r s t e n Blutprobe bezogen, die Nüchternwerte also nicht gemittelt, wie ursprünglich geplant. Dieses Vorgehen bietet größere Gewähr, von einem für Ruhebedingungen repräsentativen Wert auszugehen und endogene, den Substratverlauf nur kurzfristig beeinflussende Faktoren soweit wie möglich ausgeschaltet zu haben.

b) Substrat- und Metabolitkonzentrationsänderung nach Medikamentverabreichung

Spezifische adrenerge ß-Rezeptorenblocker wie Propranolol und KÖ 592 vermögen nach den vorliegenden Experimenten beim Menschen den FFS-Spiegel des venösen Blutes, sowie den des freien Glycerins zu senken; dies konnte auch ABRAMSON u. a. (1) feststellen. Auch im arteriellen Serum ist,nach Untersuchungen von SAILER u. a. (99) mit Propranolol i. v., die FFS-Konzentration erniedrigt. Selbst nach oraler Medikation dieser Substanzen konnte ein signifikanter Abfall der FFS registriert werden (47). Ursache ist die teilweise Blockierung der Lipolyse im Fettgewebe, die durch endogene Katecholamine hervorgerufen wird. Dafür spricht die bekannte Eigenschaft adrenerger ß-Rezeptorenblocker, die Aktivierung des Fermentes Adenylzyklase durch sympathikomimetische Amine kompetitiv zu hemmen (siehe Einleitung S. 5).

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, daß das ebenfalls als ß-Rezeptorenblocker beschriebene Versuchspräparat Trasicor keinen lipolysehemmenden Effekt hat. Es ist somit nicht ausgeschlossen, daß die beschriebenen ß-sympathikolytischen Eigenschaften dieser Substanz (138) auf einen nicht-ß-adrenergischen Hemmechanismus zurückgeführt werden müssen. Der registrierte Anstieg der FFS von +50 uÄq/l innerhalb einer Stunde ist andererseits aber sicher nicht durch eine adrenergisch-lipolytische Eigenschaft dieser Substanz bedingt, denn er liegt innerhalb des oben beschriebenen endogenen FFS-Anstiegs im Hungerzustand (50-100 uÄq/l/h).

Neben den anderen hormonellen Steuerungsfaktoren ist das sympathikoadrenale System mit den von ihm freigesetzten Katecholaminen, wie schon von BOGDONOFF und Mitarbeitern (11) beschrieben, also auch unter Ruhebedingungen und nicht nur im Stress entscheidend an den lipolytischen Vorgängen im Fettgewebe und somit an der Bereitstellung energiereicher Substrate für den Organismus beteiligt.

Bei vermindertem FFS-Angebot an die Leber, dem Ort der Neutralfett- bzw. Fettsäureesterbildung und der Ketonkörperbildung über eine Rückveresterung bzw. Metabolisierung von FFS (29, 34, 41, 103, 114), wäre zu erwarten, daß auch diese Substrate unter dem Einfluß von ß-Rezeptorenblockern abfallen, und zwar als sekundäre Stoffwechselreaktion auf die eigentliche lipolysehemmende ß-Blocker-Wirkung. Für die Neutralfette und Fettsäureester trifft das auch zu. Es werden weniger Triglyceride (in Übereinstimmung mit SAILER u. a. (100)), Cholesterinester (siehe auch GEBHARDT u. a. (47), ESTLER (41)) und Phosphatide (i. G. zu SAILER u. a. (100)) an das Blut abgegeben.

Allerdings nehmen schon unter Grundumsatz-Bedingungen bei unbehandelten Normalpersonen nach KNODEL (66) die EFS, wahrscheinlich in erster Linie durch Triglyceridabfall bedingt, ab, während die FFS und das freie Glycerin ansteigen. Diesem Substratverlauf entspricht etwa der bei den Versuchen mit dem Ciba-Versuchspräparat (Trasicor^{R}). Die diskordanten Konzentrationsänderungen zwischen FFS und freiem Glycerin einerseits, Triglyceriden andererseits, weisen darauf hin, daß der Organismus im Hungerzustand (und nach Trasicor^{R}) neben den Triglyceriden die FFS hauptsächlich zur Energiegewinnung und nur in geringerem Ausmaß zum Einbau in Neutralfette heranzieht (33, 114). Cholesterinester und Phosphatide fallen nach KÖ 592 und Propranolol bis zum Versuchsende signifikant ab, während sich nach Trasicor^{R} die Konzentration dieser Stoffwechselprodukte im venösen Blut nicht ändert. Dieser Unterschied deutet darauf hin, daß die Einbaurate von FFS in die einzelnen Lipoidfraktionen nach der durch spezifische ß-Rezeptorenblocker hervorgerufenen Lipolysehemmung sekundär herabgesetzt ist; für die endogenen Triglyceride haben dies SAILER u. a. (100) nach Propranolol (i. v.) mit Hilfe von markierten Fettsäuren bewiesen.

Schwieriger ist die Interpretation des Acetacetat- und ß-Hydroxybutyrat-Verlaufes. Nach STEINBERG (114, 115) wird die Ketonkörperbildung, die nur in ganz geringem Ausmaß in der Niere, hauptsächlich aber in der Leber über den Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Zyklus stattfindet (24, 34), über den FFS-Zufluß zu diesem zentralen Stoffwechselorgan reguliert. Die Konzentrationsänderungen von FFS, Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat im Blut verlaufen daher normalerweise in derselben Richtung (19, 33, 51, 115). Das ist in den 10 min vor der Blockerverabreichung und bei der Trasicor-Versuchsreihe, wo die FFS kontinuierlich ansteigen, bis zum Versuchsende der Fall. Auf Grund des erhöhten FFS-Angebots an die Leber kommt es zu einer Anreicherung von Acetyl-CoA, dem Grundbaustein von Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat, und damit auch zum Anstieg dieser beiden Metabolite. (Warum die C_4-Säuren-Konzentration im Vorstadium der Propranolol-Versuchsreihe (+44, 4 %) im Vergleich zu der mit KÖ 592 (+6 %) und dem Ciba-Versuchspräparat Trasicor^R (+12 %) stärker erhöht ist, obwohl der FFS-Anstieg bei allen Versuchen in etwa derselben Größenordnung liegt, bleibt unklar.)

Wie aus ihrem biochemischen Synthesemechanismus hervorgeht, sind Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat zwei über das Ferment ß-Butyrodehydrogenase (24) im Gleichgewicht miteinander stehende Substanzen. Wahrscheinlich wird dieses energieabhängige Redoxgleichgewicht (65, 97, 89) z. T. vom mitochondrialen NADH/NAD-Quotienten beeinflußt (24, 33, 65, 68). Betrachtet man die Konzentrationsänderungen der beiden Metabolite unabhängig voneinander, dann lassen diese keine Aussage über die Verstoffwechselung von FFS in der Leber zu, weil sie durch eine Verschiebung des Redoxgleichgewichts oder eine unterschiedliche Verwertung in der Peripherie zustande kommen können.

Der Verlauf der C_4-Säuren (Summe aus Acetacetat und Hydroxybutyrat) nach Propranolol zeigt, daß sie, allerdings um 20 bis 30 min gegenüber den FFS verzögert, abfallen; diese zeitliche Verschiebung konnte auch von anderen Autoren beobachtet werden (BUBENHEIMER u. a. (19), STEINBERG (115)). Parallel hierzu kommt es zur Abnahme des Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten, der durch den Abfall des Hydroxybutyrat unter den Ausgangswert bzw. die Acetacetat-Erhöhung bedingt ist. Die Ursache der Verschiebung dieses Verhältnisses nach 30 min könnte die herabgesetzte Bereitstellung von NADH für die Acetacetatreduktion sein (verminderter Fettsäurenabbau in der Leber als Folge der Lipolysehemmung ?) oder auch eine gesteigerte Utilisation von ß-Hydroxybutyrat in den Organen des Verbrauchs, hauptsächlich der Muskulatur. Die Frage ob die Veränderung des Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten auf eine direkte pharmakologische Wirkung von Propranolol an der Leber zurückzuführen ist, oder ob sie als Folge des veränderten Stoffwechselgleichgewichtes betrachtet werden muß, kann hier ebensowenig beantwortet werden wie die Frage, ob die beschriebenen Ketonkörper- und Plasmatriglyceridänderungen allein die Folge einer verminderten Lipolyse und damit eines herabgesetzten FFS-Angebotes an die Leber sind, oder ob auch eine unmittelbare Beeinflussung des Fettstoffwechsels dieses zentralen Stoffwechselorganes vorliegt.

(Die Ketonkörperveränderungen nach KÖ 592 verlaufen denen nach Propranolol nicht parallel. Um jedoch irgendwelche definitiven Aussagen machen zu können, wäre eine größere Zahl von Versuchen notwendig.)

III) Kohlenhydratstoffwechsel

Im Vergleich zum Fettstoffwechsel ist die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch adrenerge ß-Rezeptorenblocker weniger eindrucksvoll. Betrachtet man den Verlauf der Konzentrationsänderungen der bestimmten Metabolite und Substrate, dann weist der allerdings nur sehr geringe, aber nach 20 und 60 min signifikante Blutzuckeranstieg in der Propranolol-Versuchsreihe, den ABRAMSON u. a. (1) nach 0,15 mg/kg Propranolol i. v. nicht beobachten konnten, vielleicht auf eine gesteigerte Glykogenolyse in der Leber hin. Dieser Befund deckt sich mit dem in der Einleitung beschriebenen Ergebnis von ESTLER und AMMON (40), die im Tierversuch zeigen konnten, daß Propranolol an der Leber sympathikomimetisch, d. h. glykogenolysesteigend wirkt. Einen ähnlichen Effekt scheint KÖ 592 zu haben.

Möglicherweise stellt der Vorgang der geringen Blutzuckererhöhung aber auch einen auf den FFS und C_4-Säuren-Abfall folgenden gegenregulatorischen Schritt des Organismus dar, da ein Absinken dieser energiereichen Substrate im Blut einem Energiedefizit gleichkommt. Nach dieser Erklärung braucht die Glykogenolysesteigerung nicht auf eine direkte Pharmakonwirkung an der Leber zurückgeführt werden.

Sympathikolytische bzw. glykolysehemmende Wirkungen adrenerger ß-Rezeptorenblocker an der Muskulatur, wie sie von EHRINGER u. a. (35, 36) und ESTLER u. a. (39, 40) beschrieben wurden (Abnahme der Phosphorylaseaktivität), können mit den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht bewiesen werden, da Laktat und Pyruvat, bzw. ihre Summe, die sog. C_3-Säuren, deren Konzentration im Blut in erster Linie ein Maß für die muskuläre Glykogenolyse ist, in ihrem Verlauf kein eindeutiges Verhalten zeigen.

Unter Ruhebedingungen ist also das sympathikoadrenale System in seiner regulatorischen Funktion auf das Fettgewebe (Lipolyse) und mittelbar oder unmittelbar auf den Leberstoffwechsel durch ß-Rezeptorenblocker leichter störbar als in seiner Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels, der anscheinend erst in Situationen mit gesteigerter Katecholaminausschüttung durch diese Pharmaka deutlich beeinflußt wird (Hypoglykämieversuche von ABRAMSON u. a. (1), KOTLER u. a. (67) und Kältestressversuche von ESTLER u. a. (39); siehe Einleitung).

E) Zusammenfassung

1.) Spezifische adrenerge ß-Rezeptorenblocker (Propranolol, KÖ 592) rufen, intravenös verabreicht, deutliche metabolische Veränderungen im Organismus hervor. Als besonders empfindliche Parameter erweisen sich die Substrate der Fettmobilisation und -verwertung, die schon im Nüchternzustand auf geringe, unspezifische Reize hin Konzentrationsschwankungen im Sinne eines Stress, d. h. Freisetzung endogener Katecholamine, aufweisen. Daher darf die registrierte Pulsfrequenz- und Blutdruckabnahme nur mit Vorbehalt auf die Wirkung der verwendeten Pharmaka am Herzen zurückgeführt werden.

2.) ß-Sympathikolytika vermögen beim Menschen unter Grundumsatz-Bedingungen die FFS-Konzentration sowie den Spiegel des freien Glycerins im venösen Blut zu senken. Ursache dafür ist die teilweise Blockierung der durch endogene Katecholamine bewirkten Lipolyseaktivierung im Fettgewebe.

3.) Fettsäureester wie Triglyceride, Cholesterinester und Phosphatide fallen, wahrscheinlich als sekundäre Stoffwechselreaktion infolge des verminderten FFS-Angebotes an die Leber, im Blut ab.

4.) Auch die sog. C_4-Säuren sinken, allerdings gegenüber den FFS verzögert, unter den Ausgangswert ab, was auf eine verminderte Fettsäurenumsatzrate in der Leber hinweist. Die Ursache der Verschiebung des Hydroxybutyrat/Acetacetat-Quotienten bleibt unklar; mögliche Ursachen werden diskutiert.

5.) Im Vergleich zum Fettstoffwechsel ist die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels nach Verabreichung adrenerger ß-Rezeptorenblocker, soweit dies jedenfalls an den Substrat- und Metabolitverschiebungen des venösen Blutes ablesbar ist, weniger eindrucksvoll.

Laktat und Pyruvat, bzw. ihre Summe, die sog. C_3-Säuren zeigen in ihrem Verlauf kein eindeutiges Verhalten. Ein geringer aber statistisch signifikanter Blutglukose-Anstieg weist auf eine leicht gesteigerte Glykogenolyse in der Leber hin; hierfür in Betracht zu ziehende Ursachen werden diskutiert.

Die Ergebnisse zeigen, daß das sympathikoadrenale System unter Ruhebedingungen in seiner regulatorischen Funktion auf das Fettgewebe (Lipolyse) und den Leberfettstoffwechsel durch spezifische ß-Rezeptorenblocker leichter störbar ist als in seiner Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels.

F) Literaturverzeichnis

(1) ABRAMSON, E.A., R.A. ARKY, K.A. WOEBER: Effects of propranolol on the normal and metabolic responses to insulin induced hypoglycaemia. Lancet II, 1386 (1966)

(2) AHLQUIST, R.P.: A study of adrenotropic receptors. Am. J. Physiol. 153, 586 (1948)

(3) AHLQUIST, R.P.: The adrenergic Receptor. J. Pharm. Sci. 55, 359 (1966)

(4) ALBRINK, M.J.: The Microtitration of the total Fatty Acids of Serum with Notes on the Estimation of Triglycerides. J. Lipid Res. 1, 53 (1959)

(5) BERGMEYER, H.U., E. BERNDT: Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern im Blut. Enzym. biol. clin. 5, 65 (1965)

(6) BIOCHEMICA BOEHRINGER, Mannheim; Testvorschrift: Enzymatische Bestimmung der Pyruvatkonzentration im Blut. UV-Test mit DPNH.

(7) BIOCHEMICA BOEHRINGER, Mannheim; Testvorschrift: Enzymatische Bestimmung der Laktatkonzentration im Blut.

(8) BLACK, J.W., J.S. STEPHENSON: Clinical pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). Lancet II, 311 (1962)

(9) BLACK, J.W., A.E. CROWTHER, R.G. SHANKS, L.H. SMITH, A.C. DORNHORST: A new adrenergic ß-receptor antagonist. Lancet I,1080 (1964)

(10) BLACK, J.W., W.A.M. DUNCAN, R.G. SHANKS: Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. Brit. J. Pharmacol. 25, 577 (1965)

(11) BOGDONOFF, M.D., A.M. WEISSLER, F.L. MERRIT: The effect of autonomic ganglionic blockade upon serum free fatty acid levels in man. J. clin. Inves. 39, 959 (1956)

(12) BOGDONOFF, M.D., J.W. LINHART, R.J. KLEIN, E.H. ESTES: The specific structure of compounds effecting fat mobilization in man. J. clin. Inves. 40, 1993 (1961)

(13) BÖHLE, E., H. DITSCHUNEIT, F. MELANI, J. BEYER, K. SCHOTTLING und E.F. PFEIFFER: Über die Regulation der unveresterten Fettsäuren, unter besonderer Berücksichtigung der Prostataglandine. Dtsch. med. Wschr. 23, 1083 (1966)

(14) BOEHRINGER, Fa. C.H. (Ingelheim, Rhein): Pharmakologie des ß-Adrenolytikums KÖ 592. Exposé zur klinischen Prüfung. Ingelheim (1964)

(15) BOLLINGER, A.: Therapie des hyperkinetischen Herzsyndroms. Dtsch. med. Wschr. 92, 1399 (1967)

(16) BOLLINGER, A., H.J. SIMON: Einfluß adrenergischer ß-Rezeptoren-Blockade auf die Unterarmdurchblutung bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom und vegetativer Ruhetachykardie. Dtsch. med. Wschr. 92, 28 (1967)

(17) BRAASCH, W.: Tagungsberichte. Internationales Propranolol-Symposion 15./16. Oktober, Heidelberg. Med. Klin. 27, 1093 (1966)

(18) BRODIE, B.B., J.J. DAVIES, S. HYNIE, G. KRISHNA, B. WEISS: Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems. Pharmacol. Rev. 18, 273 (1966)

(19) BUBENHEIMER, P., A. HASSELBLATT, U. SCHWABE: Hemmung der Ketonämie bei Hunger und Insulinmangel durch 3,5-Dimethylisoxazol. Klin. Wschr. 44, 713 (1966)

(20) BÜCHER, Th., R. CZOK, W. LAMPRECHT, E. LATZKO, in BERGMEYER, H. U. : Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim, S. 253 (1962)

(21) CARLSON, L. A., L. ORÖ: Studies on the relationship between the concentration of plasma free fatty acids and glycerol in vivo. Metabolism 12, 132 (1963)

(22) CORELL, J. W., R. C. CANTU, W. M. MANGER: Mechanism for mobilization of free fatty acids by insulininduced hypoglycaemia. Fed. Proc. 24, I, 298 (1965)

(23) DALE, H. H. : On some physiological actions of Ergot. J. Physiol. (London) 34, 163 (1906)

(24) DECKER, K. : Ketonkörperstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. 87, 2254 (1962)

(25) DOLE, V. P. : A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. clin. Inves. 35, 150 (1956)

(26) DOLE, V. P., H. MEINERTZ: Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. J. Biol. Chem. 235, 1595 (1960)

(27) DOLE, V. P., M. A. RIZACK: On the turnover of long chain fatty acids in plasma. J. Lipid Res. 2, 90 (1961)

(28) DORNHORST, A. C., B. F. ROBINSON: Clinical pharmacology of a ß-adrenergic blocking agent (Nethalide). Lancet II, 314 (1962)

(29) EGGSTEIN, M., F. H. KREUTZ: Über Wechselbeziehungen zwischen Blutfetten und Glukosemetaboliten. 67. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 702, 1961

(30) EGGSTEIN, M. : Die Neutralfettberechnung für Blutserum als Differenz aus Fettsäureesterwert und Lipoid-Fettsäuren. Klin. Wschr. 43, 1031 (1965)

(31) EGGSTEIN, M., F.H. KREUTZ: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
I. Mitteilung: Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode. Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
II. Mitteilung: Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfett-bestimmungen, Normalwerte für Triglyceride und Glycerin im menschlichen Blut. Klin. Wschr. 44, 267 (1966)

(32) EGGSTEIN, M. : Quantitative Bestimmung der Fettsäureester im Blutserum. Z. klin. Chem. 4, 12 (1966)

(33) EGGSTEIN, M. : Die Regulation und pathogenetische Bedeutung der Plasmaneutralfette. Wien. Klin. Wschr. 79, 709 (1967)

(34) EGGSTEIN, M. : Diabetes und Fett. Med. Welt 14, 843 (1967)

(35) EHRINGER, H., K. MOSER: Zur Wirkung der Blockade der adrenergen ß-Rezeptoren auf Durchblutung und Stoffwechselsubstrate der Extremitäten des Menschen. Wien. Klin. Wschr. 78, 872 (1966)

(36) EHRINGER, H., K. MOSER: Einfluß der Blockade der adrenergen ß-Rezeptoren auf Durchblutung und Stoffwechselsubstrate der Extremitäten. Naun. Schmiedebergs Arch. Path. Pharm. 253, 29 (1966)

(37) Mc ELROY, W.T., J.J. SPITZER: Effects of adrenergic blocking agents on plasma free fatty acid concentrations. Amer. J. Physiol. 200, 318 (1961)

(38) EPSTEIN, S.E., B.F. ROBINSON, R.L. KAHLER, E. BRAUNWALD: Effects of ß-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. J. clin. Inves. 44, 1745 (1965)

(39) ESTLER, C. J., O. STRUBELT, H. P. T. AMMON: Intermediärstoffwechsel und Wärmebildung bei akuter Kälteexposition und ihre Beeinflussung durch ein ß-Sympathikolytikum. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 253, 30 (1966)

(40) ESTLER, C. J., H. T. P. AMMON: Der Metabolitgehalt von Leber, Skelettmuskel und Gehirn weißer Mäuse unter dem Einfluß des ß-Sympathikolytikums Propranolol. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 255, 12 (1966)

(41) ESTLER, C. J., H. P. T. AMMON: Der Einfluß adrenerger ß-Blockade auf die durch Chloroform verursachte Fetteinlagerung in die Leber. Zschr. ges. exp. Med. (Chirurgie) 142, 117 (1967)

(41 a) ROBINSON, D. S. : The uptake and release of lipids by the liver. in H. C. MENG: Proc. Int. Sympos. Lipid Transport, S. 194 Thomas, Springfield 1964 zit. nach ESTLER u. a. (41)

(42) EYMER, K. P., K. SCHWARZ, K. F. WEINGES: Über das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren und des Glycerins im Hungerzustand nach Glukose- und Fruktosegaben. 67. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, S. 699, 1961; J. F. Bergmann, München

(43) FISKE, C. H., Y. SUBBAROW: The colorimetric determination of phosphorus. Biol. Chem. 66, 375 (1925)

(44) FRÖBERG, S., L. ORÖ: The effect of nicotinic acid, phentolamine and nethalide on the plasma free fatty acids and the blood pressure in dog. A comparative study. Acta Med. Scand. 174, 635 (1963)

(45) FRÖBERG, S., L. ORÖ: The effect of carotic occlusion and central vagal stimulation on the free fatty acids of plasma and the blood pressure in dog. Acta Med. Scand. 176, 65 (1964)

(46) FURCHGOTT, R.A. : The receptors for epinephrine and norepinephrine (adrenergic receptors). Pharmacol Rev. 11, 429 (1959)

(47) GEBHARDT, W., H. REINDELL, K. KÖNIG, Ch. BÜCHNER: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade. Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 31 Tgg., 99 (1965)

(48) GERSMEYER, E.F., H. SPITZBARTH: Beta-Rezeptorenblockade in klinischer Pharmakologie und Therapie. Med. Welt 13, 764 (1967)

(49) GOLDFIEN, A., K.S. GULLIXSON, G. HARGROVE: Evidence for centers in the central nervous system that regulate fat mobilization in dog. J. Lipid Res. 7, 357 (1966)

(50) GOODMAN, H.M., F. KNOBILE: Effect of adrenergic blocking agents on fatty acid Mobilization during fasting. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 102, 493 (1959)

(51) GORDON, R.S., A. CHERKES: Unesterified fatty acid in human blood plasma. J. clin. Inves. 35, 206 (1956)

(52) GORDON, R.S., A. CHERKES, H. GATES: Unesterified fatty acid in human blood plasma. II. The transport function of UFA. J. clin. Inves. 36, 810 (1957)

(53) GUDBJARNASON, S., R. BING: The redoxpotential of the lactatepyruvate system in blood as an indicator of the funtional state of cellular oxydation. Biochem. Biophys. Acta 60, 158 (1962)

(54) HAVEL, R.J. : Conversion of plasma free fatty acids into triglycerides of plasma lipoprotein fractions in man. Metabolism 10, 1031 (1961)

(55) HAVEL, R.J., L.A. CARLSON: Comparative turnover rates of free fatty acids and glycerol in blood of dogs under various conditions. Life Sci. 2, 651 (1963)

(56) HESS, B. : Bestimmung der Brenztraubensäure im menschlichen Serum. Klin. Wschr. 33, 540 (1955)

(57) HOFFMANN, W.S. : A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine. J. Biol. Chem. 120, 51 (1937)

(58) HOHORST, H.J. in BERGMEYER H.U. : Methoden der enzymatischen Analyse. S. 266

(59) HOWE, R., R.G. SHANKS: Optical isomers of propranolol. Nature 210, 1336 (1966)

(60) HOWITT, G., D.J. ROWLANDS: ß-sympathetic blockade in hyperthyreoidism. Lancet I, 628 (1966)

(61) HUCKABEE, W.E. : Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Eff cts of infusions of pyruvate or glucose and of hyperventilation. J. clin. Inves. 37, 244 (1958)

(62) HYNIE, S., M. WENKE, E. MÜHLBACHOVA: Zur Charakteristi der Beeinflussung des Glycid-Metabolismus durch Adrenomimetika. Arzneimittel-Forsch. 11, 858 (1961)

(63) KENNEDEY, B.L., S. ELLIS: Interactions of sympathicomimeti amines and adrenergic blocking agents at receptor sites mediating glycogenolysis. Fed. Proc. 22, 449 (1963)

(64) KERNOHAN, R.J.: Propranolol in paroxysmal vetricular tachycardia. Brit. Heart J. 28, 577 (1966)

(65) KLINGENBERG, M., H. v. HÄFEN: Wege des Wasserstoffs in den Mitochondrien. Biochem. Z. 337, 120 (1963)

(66) KNODEL, W., M. EGGSTEIN: Die Bestimmung der freien Fettsäuren im biologischen Material. In: Fette in der Medizin. Schriftenreihe der Dtsch. Ges. für Fettwissenschaft, 7. Folge, 1965 DGF Vortragstagung Münster/Westfalen. Pallas Verlag/München

(67) KOTLER, M.N., L. BERMAN, A.H. RUBENSTEIN: Hypoglycaemia precipitated by propranolol. Lancet II, 1389 (1966)

(68) KREBS, H.A. : The physiological role of ketone bodies, Biochem. J. 80, 225 (1961)

(69) KRZYWANEK, H.J., W. RAAB, E. BÖHLE: Einfluß des sympathikoadrenalen Systems auf Herz-Kreislauf-Regulation und unveresterte Fettsäuren des Blutserums. Dtsch. med. Wschr. 5, 193 (1966)

(70) KUKOVETZ, W.R., C. PÖCH: Die Hemmung mechanischer und metabolischer Katecholaminwirkungen durch Isopropylmethoxamin und KÖ 592 am Herzen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 256, 310 (1967)

(71) LESZKOVSKY, G., L. TARDOS: Some effects of propranolol on the central nervous system. J. Pharm. Pharmacol. 17, 518 (1965)

(72) LEUTHARDT, F. : Lehrbuch der physiologischen Chemie 15. Afl. de Gruyter, Berlin 1963

(73) LÖFFLER, G., K.F. WEINGES: Die endokrine Beeinflussung des Stoffwechsels im Fettgewebe. Dtsch. med. Wschr. 91, 773 (1966)

(74) LÖFFLER, G., K.F. WEINGES, H. KETTL: Mechanismen lipolytischer Vorgänge im Fettgewebe. I. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen über die hormonale Beeinflussung der Lipase und Phosphorylase in vitro. Klin. Wschr. 44, 1085 (1966)

(75) LYDTIN, H., K. SCHNELLE, N. ZÖLLNER: Über die Wirkung einer adrenergen ß-Rezeptorenblockade auf die Kontraktilität des gesunden menschlichen Herzens. Zschr. für die ges. exp. Med. 143, 67 (1967)

(76) LYDTIN, H.: Die medikamentöse Blockade der adrenergen ß-Rezeptoren. Grundlagen und Indikationen. Dtsch. med. Wschr. 92, 401 (1967)

(76 a) PAGET, G.E.: Carcinogenic action of Pronethalol. Brit. Med. J. 1266 (1963, II) zit. nach LYDTIN (76)

(77) LYNN, W.S., R.M. Mc LEOD, R.H. BROWN: Effects of epinephrine, insulin, and corticotrophin on the metabolism of rat adipose tissue. J. Biol. Chem. 235, 1904 (1960)

(78) MAYER, S.E., N.C. MORAN: Relation between pharmacologic augmentation of cardiac contractile force and the activation of myocardial glycogen-phosphorylase. J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 271 (1960)

(79) MAYER, S.E., N.C. MORAN, J. FAIN: The effect of adrenergic blocking agents on some metabolic actions of catecholamines. J. Pharmacol. Exp. Ther. 134, 18 (1961)

(80) MAICKEL, R., H. SUSSMAN, K. YAMADA, B. BRODIE: Control of adipose tissue lipase activity by the sympatheticnervous system. Life Sci. 2, 210 (1963)

(81) MEIER, J., H. LYDTIN, N. ZÖLLNER: Über die Wirkung von adrenergen ß-Rezeptorenblockern auf die ventilatorische Funktion bei obstruktrivem Lungenkrankenheiten. Dtsch. med. Wschr. 91, 145 (1966)

(82) MORALES-AGUILERA, A., E.M. VAUGHAN, WILLIAMS: The effects on cardial muscle of ß-receptor antagonists in relation to their activities as local anaesthetics. Brit. J. Pharmacol. 24, 332 (1965)

(83) MÖLLER, K. : Pharmakologie; Schwabe, Basel/Stuttgart 1965

(84) OPITZ, K., F. WEINTZ: Über den Einfluß mehrwertiger Alkohole auf die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 245, 391 (1963)

(85) PILKINGTON, T.R.E., R.D. LOWE, B.F. ROBINSON, E. TITTERINGTON: Effect of adrenergic blockade on glucose and fatty acid mobilization in man. Lancet II, 316 (1962)

(86) PILKINGTON, T.R.E., R.D. LOWE, R. FORSTER, B.F. ROBINSON, A. ANTONIS: Effect of sympathicomimetic compounds with ß-adrenegic effects on plasma free fatty acids in man. J. Lipid Res. 7, 73 (1966)

(87) PORTE, D.: A recptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. J. clin Inves. 46, 86 (1967)

(88) POWELL, C.E., J.H. SLATER: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 122, 480 (1958)

(89) RACHMIEL, L., M.S. GOLDSTEIN: Glucocorticoid action of adrenocortical hormones. Handbuch der exp. Pharmakologie, Bd. 14/2, S. 5ff. (1964)

(90) RAHN, K.H., Th. OCKENGA: Über die Beziehungen zwischen den ß-adrenolytischen Wirkungen und dem Einfluß auf die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen von ß-Rezeptoren blockierenden Substanzen. Klin. Wschr. 45, 1087 (1967)

(91) RANDLE, P. J., D. B. GARLAND, E. A. NEWSHOLME, C. N. HALES: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet I, 785 (1963)

(92) RESHEF, L., B. SHAPIRO: Effect of epinephrine, cortisone and growth hormone on release of unesterified fatty acids by adipose tissue in vitro. Metabolism 9, 551 (1960)

(93) RIZACK, M. A.: Mechanism of hormon control of adipose tissue lipase. Ann. Intern. Med. 62, 1077 (1965)

(94) ROSELL, S.: Release of free fatty acids from subcutaneous adipose tissue in dogs following sympathetic nerve stimulation. Acta Physiol. Scand. 67, 343 (1966)

(95) ROSKAMM, H., G. J. FRÖHLICH, H. REINDELL: Die Wirkung verschiedener Coronardilatatoren auf den Sauerstoffverbrauch, die Herzfrequenz und den Blutdruck bei standartisierter Belastung auf den Ergometer. Arzneimittel-Forsch. 7, 836 (1966)

(96) RUDMANN, D., L. A. GARCIA, S. J. BROWN, M. F. MALKIN, W. PERL: Dose response curves for the adipokinetic action of aromatic amines and adrenocorticotropin upon the isolated adipose tissue of the hamster. J. Lipid Res. 5, 28 (1964)

(97) RUDOLPH, W., D. MAAS, J. RICHTER, F. HASINGER, H. HOFFMANN, P. DOHRN: Über die Bedeutung von Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat im Stoffwechsel des menschlichen Herzens. Klin. Wschr. 43, 445 (1965)

(98) RUDOLPH, W., L. MEIXNER, H. J. KÜNZIG: Pharmakodynamische Beeinflussung von Coronardurchblutung und Stoffwechsel des menschlichen Herzens. Klin. Wschr. 45, 333 (1967)

(99) SAILER, S., F. SANDHOFER, H. BRAUNSTEINER: Umsatzrate für freie Fettsäuren und Triglyceride im Plasma bei essentieller Hyperlipämie. Klin. Wschr. 44, 1032 (1966)

(100) SAILER, S., F. SANDHOFER, K. BOLZANO, F. DIENSTL, H. BRAUNSTEINER: Über die Wirkung eines ß-Blockers (Propranolol) auf den Umsatz der freien Fettsäuren und den Einbau von freien Fettsäuren in Plasmatriglyceride beim Menschen. Klin Wschr. 45, 670 (1967)

(101) SANDHOFER, F., S. SAILER, H. BRAUNSTEINER: Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei Schilddrüsenüberfunktion. Klin. Wschr. 44, 1389 (1966)

(102) SANDHOFER, F., S. SAILER, H. BRAUNSTEINER: Plasmalipide bei Störungen der Schilddrüsenfunktion des Menschen. Klin. Wschr. 44, 433 (1966)

(103) SANDHOFER, F. : Die Bestimmung des Fettsäure- und Triglyceridumsatzes im Plasma beim Menschen unter physiologischen Bedingungen. Wien. Z. Inn. Med. 48 (1967), Beiheft zu Nr. 5

(104) SANDHOFER, F., S. SAILER, F. DIENSTL, H. BRAUNSTEINER: Über den Einfluß von Katecholaminen auf die Umsatzrate der freien Fettsäuren und die Bildung von Plasmatriglyceriden. Klin. Wschr. 45, 486 (1967)

(105) SCHMIDT-VOIGT, J. : Angina Pectoris Behandlung mit einem ß-Rezeptorenblocker. Fortschr. Med. 1, 23 (1966)

(106) SCHRÖDER, G., P. BJORNTROP: The effect of a ß-adrenergic blocking agent, nethalide, on serum lipids and glucose in man. Acta Med. Scand. 176, 395 (1964)

(107) SCHWABE, U., A. HASSELBLATT: Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe durch 5-Methylisoxazol-3-Carbonsäure. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharm. 255, 76 (1966)

(108) SCHWANDT, P., Th. HARTMANN, H.J. KARL: Der Einfluß von Nicotinsäure und Propranolol auf die lipolytische Wirkung von Catecholaminen und Peptidhormonen in vitro. Z. ges. exp. Med. (Chirurgie) 134, 79 (1967)

(109) SCHWARZ, K., K. EYMER, K. KOPETZ, K. WEINGES: Normalwerte des Glycerins im menschlichen Serum und deren Veränderungen nach Arterenol-Injektion. Klin.Wschr. 39, 975 (1961)

(110) SCHWARZ, K., P. BOTTERMANN, G. CLAUSSEN, K. KOPETZ, K.P. EYMER: Untersuchungen über die Resorption und die biologische Halbwertszeit von Glycerin beim Menschen. Klin. Wschr. 40, 1183 (1962)

(111) SIEDECK, H., H. HAMMERL, O. PICHLER, M. STUDLAR: Verhalten der FFS im Serum als Parameter für eine Stoffwechselwirkung von Dipyridamol. Wien. Klin. Wschr. 78, 910 (1966)

(112) SPERRY, W.M., M. WEBB: A revision of the Schoenheimer-Sperry-method for cholesterol determination. J. Biol. Chem. 187, 97 (1950)

(113) STERN, D.N., R.P. MAICKEL: Studies on the starvation induced hypermobilization of free fatty acids. Life Sci. 2, 872 (1963)

(114) STEINBERG, D.: The fate of plasma free fatty acids and their effects on tissue metabolism.Metabolism 13, 1264 (1964)

(115) STEINBERG, D.: Catecholamine stimulation of fat mobilization and its metabolicconsequences. Pharm. Rev. 18, 217 (1966)

(116) STEPHEN, S.A.: Unwanted effects of propranolol. Amer. J. Cardiology 18, 463 (1966)

(117) STOCK, D., E. WESTERMANN: Hemmung der Lipolyse durch alpha- und beta-Sympathikolytika, Nicotinsäure und Prostataglandin E_1. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 254, 334 (1966)

(118) STOCK, K., E. WESTERMANN: Sympathikolytika als kompetitive und nichtkompetitive Hemmstoffe in lipolytischen System. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 255, 81 (1966)

(119) STRUBELT, O.: Die kalorigene und positiv chronotrope Wirkung sympathikomimetischer Amine und ihre Beeinflussung durch Blockade der adrenergischen ß-Rezeptoren. Arzneimittel-Forsch. 5, 590 (1966)

(120) STRUBELT, O., W. LUBENAU: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Propranolol, Chlorpromazin und Urethan auf die Thermoregulation der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 255, 353 (1966)

(121) SUTHERLAND, E.W., T.W. RALL: The relation of adenosine 3'5' phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormons. Pharmacol. Rev. 12, 265 (1960)

(122) TECHNICON Auto-Analyzer: Methodologie: Mikro- Glukose, Technicon GmbH (Frankfurt)

(123) TURNER, P., K.L. GRANVILLE, J.V. SMART: Effect of adrenergic receptor blockade on the tachicardia of thyrectoxicosis and anxiety state. Lancet II, 1316 (1965)

(124) THORN, W., G. PFLEIDERER, R.A. FROWEIN, G. GROSS: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Ischämie und in der Erholung. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 261, 334 (1955)

(125) WENKE, M., E. MÜHLBACHOVA, D. SCHUSTEROVA: Some characteristic properties of the adrenergic lipomobilization. G. Arterioscl. 41, 37 (1966)

(126) WESTERMANN E., K. STOCK: Untersuchungen über die Bedeutung des Sympathicus für die Mobilisierung freier Fettsäuren. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 245, 102 (1963)

(127) WESTERMANN, E., K. STOCK: Über die Wirkung von ß-Sympathikolytika auf die Lipolyse. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 250, 290 (1965)

(128) WIELAND, O.: Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und ihre Störungen. 8. Koll. d. Ges. für Physiol. Chemie, Moosbach 1957; Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

(129) WIELAND, O., M. SUYTER: Glycerokinase. Isolierung und Eigenschaften des Enzyms. Biochem. Z. 329, 320 (1957)

(130) WILLIAMS, R.H., J.W. ENSINK: Secretion, fates and actions of Insulin and related products. Diabetes 15, 623 (1966)

(131) WILLIAMSON, D.H., J. MELLANBY, H.A. KREBS: Enzymatic determination of D(-)ß-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. Biochem. J. 82, 90 (1962)

(132) WILSON, W.R., E.O. THEILEN, W.E. CONNOR: Metabolic effects of propranolol in normal subjects before and after triiodothyronineinduced hypermetabolism. Ann. Intern. Med. 62, 1077 (1965)

(133) WINNE, D.: Die Rezeptorentheorie in der Pharmakologie. Med. Welt 13, 742 (1967)

(134) WOLFSON, S., S.J. ROBINS, N. KRASNOW: Treatment of cardiac arythmias with ß-Adrenergic blocking agents. Clinical and experimental studies. Amer. Heart. J. 72, 177 (1966)

(135) WOOL, J.C., M.S. GOLDSTEIN, E.R. RAMEY, R. LEVIN: Role of epinephrine in the physiology of fat mobilization. Amer. J. Physiol. 178, 427 (1954)

(135 a) HAUSBERGER, F.X., O. GUJOT: zit. nach J.C. WOOL u. a. (135)

(136) ZIMMER, G., C.F.A. GRIES, K. JAHNKE: Das Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nicht-adipöser Personen bei oraler Kohlenhydratzufuhr und kurzfristiger Nahrungskarenz. Klin. Wschr. 20, 1020 (1964)

(137) ZSOTER, T., H. TOM, M. KRAML, D. DVORNIK: Adrenergic ß-receptors and plasma free fatty acids. J. Pharmacol. Exp. Ther. 152, 425 (1966)

(138) CIBA, Aktiengesellschaft: Orientierung über Präparat Ciba 39'089-Ba, spezifischer Blocker adrenerger Beta-Rezeptoren. Wehr/Baden, August 1966

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. M. Eggstein, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, sowie für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes. Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. W. Knodel und Fräulein Thoma für die Mithilfe bei der Durchführung der Experimente.
Mein besonderer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen, die sich freundlicherweise für die Versuche zur Verfügung stellten.

Lebenslauf

Am 21. März 1944 wurde ich als Sohn des Lehrers Ernst Baetzner und seiner Frau Martha, geb. Siller, in Nagold/Calw geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Schiller-Volksschule, anschließend das Johannes-Kepler-Gymnasium in Bad Cannstatt, wo ich 1963 das Abitur ablegte.

Im Frühjahr 1963 begann ich mit dem Medizinstudium in Tübingen, wo ich im Frühjahr 1964 das Vorphysikum und im Herbst 1965 das Physikum bestand. Von 1964 bis zum Ende meines Studiums war ich Stipendiat der Friedrich-Ebert-Stiftung. Im August 1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Tübingen.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681